

ADMAR MORAES DE SOUZA

**HOMOCISTEÍNA E DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA:
ESTUDO EM 195 PACIENTES SUBMETIDOS A
CINECORONARIOGRAFIA**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado
em Medicina Interna do Departamento de
Clínica Médica do Setor de Ciências da
Saúde da Universidade Federal do Paraná,
como requisito parcial para a obtenção
do grau de Doutor.

Orientador: Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha

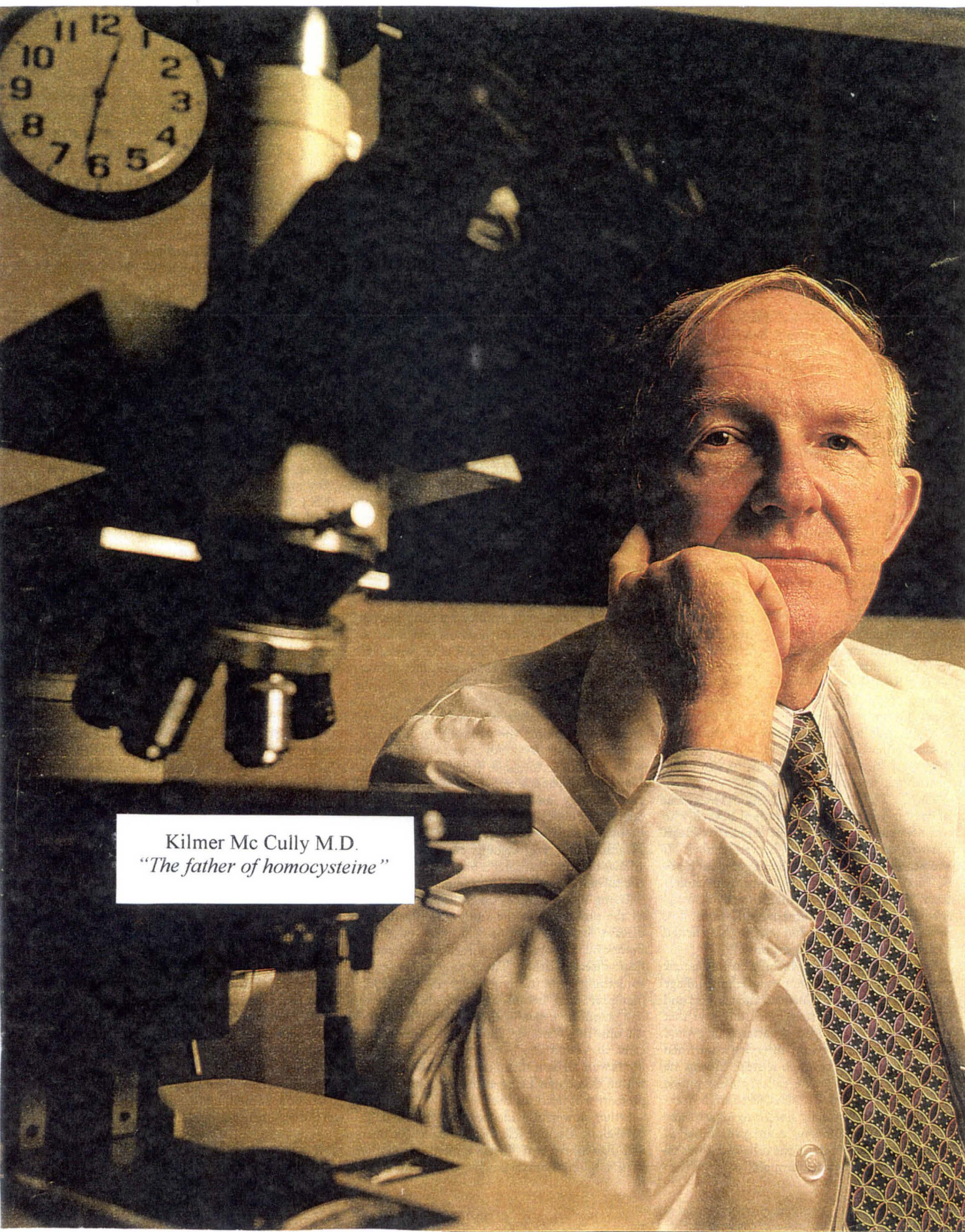
Co-Orientadora: Dr^a Kimiyo Mogami Raymond

CURITIBA
1997

Ao meu pai João (*in memoriam*)
e minha mãe Maria por terem
me ensinado o caminho.

*À Helena, esposa adorada,
pela incansável disposição de caminhar
ao meu lado. Todo meu amor.*

*À Renata, Fernanda e André,
filhos exemplares,
razão de todo o meu viver.
Meu eterno amor.*



Kilmer McCully M.D.
"The father of homocysteine"

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha, Chefe da Disciplina de Cardiologia e Coordenador do Mestrado em Cardiologia da Universidade Federal do Paraná, pelo entusiasmo e orientação desta pesquisa, pelo apoio financeiro e principalmente pela amizade.

Ao Prof. Dr. Lineu Cesar Werneck, Coordenador do Doutorado em Medicina Interna, pelo apoio, orientação e auxílio financeiro.

À Dra. Kimiyo Mogami Raymond, Diretora Assistente do Biochemical Disease Detection Laboratory, Yale University School of Medicine, co-orientadora e mentora deste trabalho, pela amizade, pela determinação de pesquisadora, pela realização da maioria das dosagens de homocisteína e pela paciência de me ensinar.

Ao Dr. Costantino R. Costantini, pelo entusiasmo à pesquisa, anuência ao estudo de seus pacientes, pela análise cuidadosa de todos os exames de cinecoronariografia e fundamentalmente pela amizade sincera.

Ao Dr. Hermínio Haggi Filho, pelo imprescindível apoio na coleta dos dados e na avaliação dos pacientes.

Ao Prof. Piero Rinaldo, Professor Associado de Genética e Pediatria. Diretor do Biochemical Disease Detection Laboratory, Yale University School of Medicine, pela anuência e realização gratuita das dosagens de homocisteína.

À Dra. Vivian E. Shih, Professora Associada de Neurologia da Harvard Medical School e Diretora do Amino Acid Disorder Laboratory, Massachusetts General Hospital, pelo apoio e orientação nesta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Gastão Pereira da Cunha, exemplo de mestre, pelos ensinamentos recebidos e auxílio neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Rogério Andrade Mulinari, Chefe do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, pelo apoio e compreensão.

Ao Prof. Dr. Ricardo Pasquini, Dra. Izaura Kimiko Fugehara e Dra. Gisele Pasquini Cavassin pela permissão e realização dos exames no Laboratório da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

À Dra. Mônica Evelise Silveira pela execução dos exames bioquímicos realizados no Serviço de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

À Prof^a. Mariléia Scartezini, pelo apoio na obtenção de material para exames bioquímicos.

Aos Professores Murilo Guérios Bittencourt, Paulo Roberto da Cruz Marquetti, Ronaldo da Rocha Loures Bueno, Miguel Hanna Sobrinho, Nelson Itiro Miyague, colegas da disciplina de Cardiologia que tornaram possível a minha dedicação a esta investigação.

Aos Drs. Maurício Alberto Stremel Andrade e Márcia Iuriko Miyazaki da Silveira, médicos da Unidade de Ecocardiografia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, que tornaram possível, pela dedicação a este Serviço, minha ausência na fase final desta pesquisa.

À administradora Ana Cristina Russo Ramos, Jomara Cristina Vieira Martins e Valquíria Dambroski Ramm e Silva, funcionárias da Unidade de Ecocardiografia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo apoio e compreensão da minha dedicação a este estudo.

À Bel. Salete do Carmo Pellanda, pela elaboração da análise estatística.

À Bel. Márcia Olandoski Erbano, pelo valioso auxílio na análise dos resultados estatísticos.

Ao Raphael Albini, pela disposição e esmero no trabalho gráfico e diagramação desta pesquisa.

À Lucia Lemiszka e Valéria T. A. Knapp, secretárias da Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, pelo valioso e espontâneo auxílio nas referências bibliográficas.

A todos os médicos e funcionários do Centro de Diagnose Cardiovascular da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba que colaboraram para a realização deste trabalho.

Aos pacientes, sem os quais seria impossível a realização desta pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE ABREVIATURAS	
RESUMO	
ABSTRACT	
INTRODUÇÃO.....	1
REVISÃO DA LITERATURA.....	4
1. Notas históricas sobre a homocisteína.....	5
2. Metabolismo da homocisteína e sua regulação.....	7
3. Aspectos genéticos: interações entre enzimas, homocisteína e vitaminas B.....	10
4. Mecanismos fisiopatológicos da doença vascular.....	12
4.1. Efeitos sobre o endotélio	12
4.2. Efeitos nas plaquetas	14
4.3. Efeitos nos fatores da coagulação	15
4.4. Lipoproteína de baixa densidade (LDL).....	16
4.5. Doença arterial coronariana	16
CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
1. Pacientes	22
2. Métodos	23
2.1. Avaliação clínica.....	23
2.2. Estudo Hemodinâmico com cinecoronariografia.....	24
2.3. Homocisteína	24
2.3.1. Princípio do método.....	25
2.3.1. Reagentes e padrões.....	25
2.3.3. Controle de Qualidade.....	26
2.3.4. Execução	26
2.3.5. Valores de referência.....	28
2.4. Apolipoproteínas.....	31
2.4.1. Princípio do método.....	31
2.4.2. Amostra e equipamento	31
2.4.3. Controle de qualidade	31
2.4.4. Reagentes.....	31
2.4.5. Valores de Referência	32
2.5. Lipoproteína(a)	32
2.5.1. Princípio do método.....	32
2.5.2. Amostra e equipamento	32
2.5.3. Controle de qualidade	33
2.5.4. Reagentes.....	33
2.5.5. Valores de referência.....	33
2.6. Colesterol total	33
2.6.1. Princípio do método.....	33
2.6.2. Amostra e equipamento	34
2.6.3. Reagentes e padrões.....	34

2.6.4. Valores de referência.....	34
2.7. HDL Colesterol.....	34
2.7.1. Princípio do método.....	34
2.7.2. Amostra e equipamento.....	34
2.7.3. Reagentes e padrões.....	34
2.7.4. Valores de referência.....	35
2.8. LDL Colesterol.....	35
2.8.1. Princípio do método.....	35
2.8.2. Amostra e equipamentos.....	35
2.8.3. Reagentes e padrões.....	35
2.8.4. Valores de referência.....	36
2.9. Triglicérides.....	36
2.9.1. Princípio do método.....	36
2.9.2. Amostra e equipamento.....	36
2.9.3. Reagentes e padrões.....	36
2.9.4. Valores de referência.....	36
2.10. Glicose.....	37
2.10.1. Princípio do método.....	37
2.10.2. Amostra e equipamento.....	37
2.10.3. Reagentes e padrões.....	37
2.10.4. Valores de referência.....	37
2.11. Fibrinogênio.....	37
2.11.1. Princípio do método.....	37
2.11.2. Amostra e equipamento.....	38
2.11.3. Reagentes e padrões.....	38
2.11.4. Valores de referência.....	38
2.12. Análise Estatística.....	39
RESULTADOS.....	39
1. Características gerais da população.....	40
1.1. Idade e sexo.....	41
1.2. Raça.....	42
1.3. Hipertensão arterial.....	43
1.4. Tabagismo.....	43
1.5. Atividade física.....	43
1.6. História familiar de coronariopatia.....	43
2. Colesterol.....	44
3. HDL Colesterol.....	45
4. LDL Colesterol.....	46
5. Triglicérides.....	47
6. Apolipoproteína A I.....	48
7. Apolipoproteína A II.....	48
8. Apolipoproteína B.....	48
9. Apolipoproteína E.....	49
10. Lipoproteína(a).....	49
11. Glicose.....	49
12. Fibrinogênio.....	50
13. Homocisteína.....	50

DISCUSSÃO.....	55
1. Metodologia empregada	57
1.1. Idade	57
1.2. Sexo	58
1.3. Cinecoronariografia.....	58
1.4. Homocisteína	59
1.5. LDL Colesterol	60
1.6. Medicamentos	60
2. Resultados obtidos.....	61
2.1. Idade	61
2.2. Sexo	62
2.3. Raça.....	62
2.4. Hipertensão arterial	63
2.5. Tabagismo.....	63
2.6. Atividade física	64
2.7. História familiar de coronariopatia	65
2.8. Colesterol, HDL colesterol, LDL colesterol e triglicérides....	65
2.9. Lp(a).....	66
2.10. Glicose.....	67
2.11. Apolipoproteínas AI, AII, B e E	68
2.12. Fibrinogênio.....	69
2.13. Homocisteína	70
CONCLUSÕES.....	76
ANEXOS.....	78
1. Protocolo individual	79
2. Classificação de lesão coronariana por tipo A, B e C	80
3. Análise da artéria coronária	81
4. Bancos de dados.....	82
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90

LISTA DE TABELAS

I.	Médias das variáveis quantitativas dos pacientes nos grupos Controle e DAC.....	44
II.	Médias das variáveis quantitativas dos pacientes nos grupos Controle e DAC I	45
III.	Médias das variáveis quantitativas dos pacientes nos grupos Controle e DAC II	46
IV.	Médias das variáveis quantitativas dos pacientes nos grupos DAC I e DAC II	47
V.	Médias dos valores de homocisteína nos grupos Controle, uniarterial e multi-arterial	51
VI.	Médias dos valores de homocisteína nos grupos Controle e DAC, por tipo de lesões.....	51
VII.	Médias dos valores de homocisteína nos grupos Controle e DAC, por sexo	53
VIII.	Análise de regressão linear: Variável independente homocisteína com as variáveis quantitativas	54
IX.	Análise da homocisteína com as variáveis qualitativas nos 195 pacientes	54

LISTA DE FIGURAS

1. Ciclo da metionina.....	8
2. Formas de homocisteína.....	9
3. Cromatógrafo por troca de íons.....	10
4A. Cromatograma normal	30
4B. Cromatograma do paciente MBR.....	30
5. Frequência por idade nos grupos Controle e DAC.....	41
6. Frequência por sexo grupos Controle e DAC	42
7. Frequência nos grupos Controle e DAC	42
8. Frequência dos valores de homocisteína nos grupos Controle e DAC.....	52
9. Porcentagem de pacientes no 90º percentil nos grupos Controle e DAC	52
10. Patogênese da Aterosclerose	74

LISTA DE ABREVIATURAS

A.F.	- atividade física
ApoAI	- apolipoproteína A1
ApoAII	- apolipoproteína AII
ApoB	- apolipoproteína B
ApoE	- apolipoproteína E
B	- branca
B ₁₂	- vitamina B ₁₂
B ₆	- vitamina B ₆
C.	- cinecoronariografia
CDH	- soro controle apolipoproteína humano
Col	- colesterol
CT	- colesterol total
D.P.	- desvio-padrão
DAC	- doença arterial coronariana
et al.	- et alii (“e outros”)
F	- feminino
Fibr.	- fibrinogênio
GAG	- glicosaminaglicanas
Glic.	- glicose
H.F.c	- história familiar de coronariopatia
HA	- hipertensão arterial
HciT	- homocisteína tiolactona
HDL	- HDL colesterol
HDL-C	- HDL colesterol
Hom.	- homocisteína
LDL	- LDL colesterol
LDL-C	- LDL colesterol
Lpa	- lipoproteína(a)
M	- masculino
MTHF	- metiltetrahidrofolato
N	- não
n	- número de pacientes
NADP ⁺	- nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato
NADPH	- nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato (forma reduzida)
Nº	- número do paciente
NS	- não significativo
P	- nível de significância
Pac.	- iniciais do nome do paciente
PAPS	- fosfoadenosina fosfosulfato
PBH	- homocisteína ligada à proteína
S	- sim
SAH	- S-adenosil homocisteína
SAM	- S-adenosil metionina
Tab.	- tabagismo
Trig.	- triglicérides

RESUMO

Com o objetivo de avaliar a associação dos níveis plasmáticos de **homocisteína** com a doença arterial coronariana, foram estudados, de maneira prospectiva e consecutiva, 195 pacientes com idade inferior a 55 anos, submetidos a estudo cinecoronariográfico. Todos os pacientes tiveram coletados dados referentes a idade, sexo, raça, pressão arterial, tabagismo, hipertensão em tratamento, atividade física, história familiar de coronariopatia, medicamentos em uso e achados do exame físico. Foram colhidas amostras de sangue em jejum para dosagens de homocisteína, colesterol, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicérides, glicose, apolipoproteínas A I, A II, B, E, Lp(a) e fibrinogênio. Noventa e cinco pacientes apresentavam cinecoronariografia normal (Grupo Controle) e 100 pacientes tinham lesões coronarianas (Grupo DAC). No grupo com doença arterial coronariana, 15 pacientes apresentavam lesões inferiores a 70% de obstrução (Grupo DAC I) e 85 apresentavam lesões iguais ou superiores a 70% (Grupo DAC II). Neste último grupo, 7 pacientes possuíam lesões tipo B₁, 32 pacientes lesões tipo B₂ e 46 pacientes lesões tipo C. Entre os indivíduos do grupo DAC, 15 eram uniarteriais e 85 multiarteriais. Na comparação entre os parâmetros dos grupos DAC e Controle, houve diferença significativa para: colesterol, triglicérides, HDL colesterol,

glicose, e apolipoproteínas AI, e B. A média da homocisteína plasmática também foi maior no Grupo DAC em relação ao Grupo Controle ($p<0,05$). Quando se comparou o Grupo DAC II com o Grupo Controle, houve também uma diferença significativa ($p<0,05$). Esta diferença foi também observada quando foram analisados os pacientes multi-arteriais e com lesões tipo B₂ em relação ao Grupo Controle ($p<0,05$). Analisando o 90^o percentil do Grupo Controle em relação à homocisteína, observou-se que 21% dos pacientes com doença arterial coronariana apresentavam níveis superiores àquele percentil (13,1 μ mol/l), enquanto no Grupo Controle apenas 10,93% estavam acima daquele percentil ($p<0,05$). Separando os pacientes por sexo, não se observou diferença estatisticamente significativa entre as médias de homocisteína dos homens e das mulheres nos grupos Controle e DAC. Esta diferença só foi significativa quando se agruparam todos os pacientes do sexo masculino e feminino, observando que o sexo feminino apresentou níveis de homocisteína mais baixos que o sexo masculino ($p<0,01$). Na análise de regressão linear, constatou-se que a homocisteína comportou-se como uma variável não correlacionada com relação às variáveis quantitativas ($p>0,05$). Com as variáveis qualitativas, também não se observou correlação, utilizando-se o teste *t* de Student. Conclui-se que pacientes com doença arterial coronariana apresentam níveis de homocisteína plasmática mais elevados do que indivíduos sem esta doença, indicando comportar-se como um fator de risco para aterosclerose coronariana.

ABSTRACT

In order to evaluate the association between plasma levels of homocystein and coronary artery disease, 195 patients under 55 years submitted to coronary investigation were consecutively and prospectively studied. All of them had data related to age, sex, ethnic group, blood pressure, smoking, anti-hypertensive therapy, physical activity, familial coronariopathy history, physycal examination and drug therapy collected. Fasting blood samples had homocystein, cholesterol, HDL and LDL cholesterol, triglycerides, glycosis, AI, AII and B apolipoproteins, Lp(a), and fibrinogen analyses. Ninety-five patients had normal coronary studies (control group) and 100 had coronary lesions (CAD group); 15 of these had lesions up to 70% obstructions (CAD I group) and 85 had 70% obstruction or above (CAD II group). Seven patients of CAD II group had B1 lesions, 32 had B2 lesions and 46 had C lesions. In CAD group, 15 patients had one-vessel disease and 85 had multiple lesions. Comparison between control and CAD groups showed significant differences related to cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, glucosis, and AI, and B apolipoproteins. Plasma homocystein levels were also higher in CAD and CAD II groups than in controls ($p<0,05$). The same differences were observed between patients with multiple and B2 lesions and controls ($p<0,05$). Analysis of homocystein levels in 90th percentile of control group showed that 21% of patients with coronary disease had levels above that percentile ($13,1\mu\text{mol/l}$), while only

10,93% of controls had such levels ($p < 0,05$). Plasma homocysteine levels from males and females in control and CAD groups showed no significant differences. Comparison between males and females showed significant differences only when all patients were analysed altogether, females having plasma homocysteine levels lower than males ($p < 0,01$). Linear regression analysis showed that homocystein behaved as a non-correlated variable in relation to other quantitative risk factors ($p > 0,05$). In relation to qualitative risk factors, this non-correlated was also observed ($p > 0,05$). It is concluded that patients with coronary artery disease show plasma homocysteine levels higher than individual without that disease, so it behaves as a risk factor for coronary atherosclerosis.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A compreensão do conceito de fator de risco é fundamental para possibilitar a prevenção de uma determinada doença. O entendimento de que o fator de risco guarda *relação de associação* com a doença em questão, e não necessariamente *relação de causa*, é fundamental para a sua avaliação (GEBARA et al. 1997). Com base neste conceito, observa-se que a presença de um fator de risco implica maior possibilidade de desenvolver determinada doença. A ausência desse elemento, porém, não exclui tal possibilidade.

Dentre os fatores de risco mais tradicionais para a aterosclerose, destacam-se hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade, sedentarismo, história familiar de coronariopatia, sexo masculino, tabagismo e hipercolesterolemia (LEVY & KANNEL, 1988). Contudo, uma grande parte dos pacientes que desenvolvem doença clínica não apresenta nenhuma dessas condições (FUSTER & PEARSON, 1996). Nos últimos anos, têm-se identificado outros marcadores, tais como as apolipoproteínas AI, AII, B, e E, Lp(a), fibrinogênio, e mais recentemente a *homocisteína*, os quais podem expandir o entendimento sobre os mecanismos fisiopatológicos dessa doença e possibilitar o desenvolvimento de novas medidas preventivas ou terapêuticas.

Há quase trinta anos, MC CULLY (1969) relatou o fato de que crianças com homocistinúria faleciam em decorrência do erro inato do

metabolismo da cobalamina e da deficiência da cistationina β -sintetase. Essas crianças apresentavam severa aterosclerose. Devido ao fato de que a única anormalidade metabólica comum era a concentração elevada de homocisteína no plasma, MC CULLY admitiu que a hiperhomocisteinemia seria a responsável pela doença aterosclerótica.

STAMPFER et al. (1992) relataram que níveis moderadamente elevados de homocisteína plasmática estariam associados a um risco aumentado de infarto do miocárdio, independentemente de outros fatores de risco.

Em decorrência dessas evidências descritas na literatura, desenvolve-se o presente trabalho com os **objetivos de:**

1- Avaliar a associação dos níveis plasmáticos da homocisteína com a doença arterial coronariana.

2- Verificar se há correlação da homocisteína com outros fatores de risco para aterosclerose como: hipertensão arterial, diabetes melito, tabagismo, sedentarismo, história familiar de coronariopatia, colesterol, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicérides, apolipoproteínas AI, AII, B e E, Lp(a) e fibrinogênio.

REVISÃO DA LITERATURA

REVISÃO DA LITERATURA

1- NOTAS HISTÓRICAS

A homocisteína é um aminoácido contendo enxofre com um grupo sulfidril livre. Foi descoberta em 1932 por DU VIGNEAUD como um produto intermediário da demetilação da metionina (UELAND et al. 1992) e descrita pela primeira vez em 1939 (DU VIGNEAUD et al. 1950). O interesse pela homocisteína aumentou quando foi descoberto o erro inato do metabolismo, homocistinúria. Homocistinúria significa a excreção de grande quantidade de homocistina, ou dissulfeto de homocisteína, na urina, secundária a altos níveis de homocisteína no sangue. Esta doença foi descrita pela primeira vez em 1962 por CARSON & NEILL, que a identificaram em dois irmãos, com quatro e seis anos, entre 2.081 indivíduos com retardo mental. Quase simultaneamente, GERRITSEN et al. (1962) e pouco depois GERRITSEN & WAISMAN (1964), identificaram homocistina na urina e documentaram a ausência de cistationina cerebral em uma criança com retardo mental, outras anormalidades congênitas e tromboembolismo. MUDD et al. (1964) demonstraram ausência de atividade da cistationina β - sintetase no fígado de uma criança com homocistinúria.

Dentro de poucos anos após o primeiro caso de deficiência da cistationina β -sintetase ter sido relatado, foram descritos outros pacientes

suscetíveis à doença vascular severa (GIBSON et al., 1964; SCHIMKE et al., 1965; WHITE et al., 1965).

Em 1969, MC CULLY descreveu lesões vasculares, similares àquelas observadas na deficiência da cistationina β - sintetase, em uma criança que morreu de homocistinúria com sete semanas e meia de vida, causada por um defeito no metabolismo da cobalamina. Alterações vasculares semelhantes foram relatadas por KANWAR et al. (1976) em uma menina de dez anos de idade, que morreu de homocistinúria causada por deficiência na enzima 5,10-metilenotetrahidrofolato-redutase. Estes e outros relatos subseqüentes demonstraram a diversidade clínica e bioquímica dos pacientes com homocistinúria. A forma mais comum é a deficiência da cistationina β - sintetase; raros casos são devidos a defeitos no metabolismo da cobalamina e deficiência da 5,10-metilenotetrahidrofolato-redutase (MUDD et. al., 1972; MUDD et. al., 1989; FOWLER, 1997). O desenvolvimento de doença vascular precoce em diferentes formas de homocistinúria foi ratificado pelo relato de vários casos adicionais (MUDD et al., 1989; UELAND et al., 1992).

Em 1969, MC CULLY descreveu lesões ateroscleróticas prematuras em pacientes portadores de homocistinúria comprometendo artérias grandes, médias e pequenas, podendo afetar qualquer leito vascular. Relatou espessamento acentuado da íntima, bem como proliferação e desgaste da camada média de fibras musculares, com um aumento do colágeno intersticial. Referiu também alterações na lâmina elástica interna. As lesões estavam associadas com a proliferação do tecido conectivo perivascular, apresentando aumento do número de fibroblastos, feixes de colágeno e fibras elásticas pequenas.

MC CULLY & WILSON, em 1975, formularam a teoria aterosclerótica da homocisteína, baseada na evidência clínica e experimental. Eles apontaram as lesões vasculares desenvolvidas na homocistinúria, causada por diferentes defeitos metabólicos, sugerindo que altas concentrações de homocisteína por si só são responsáveis pelo dano vascular. A teoria também admite que moderada elevação da homocisteína no sangue, causada por anormalidades no metabolismo daquele aminoácido, poderia estar associada com risco aumentado para doença vascular (MC CULLY, 1983).

Desde o trabalho pioneiro de WILCKEN & WILCKEN em 1976, relacionando doença arterial coronariana com níveis mais elevados de homocisteína após sobrecarga de metionina, tem sido indicado que a aterosclerose prematura em artérias coronárias, cerebrais e periféricas, independente de outros fatores de risco, está associada com homocisteína elevada no plasma.

2- METABOLISMO DA HOMOCISTEÍNA E SUA REGULAÇÃO

A homocisteína é um produto intermediário da demetilação da metionina. Metionina é um aminoácido essencial fornecido pelo catabolismo diário das proteínas. Sua necessidade diária é de 10-40mg/kg (UELAND et al.,1992). A metionina não incorporada à proteína endógena é demetilada e catalisada pela enzima metionina S-adenosiltransferase, resultando em S-adenosil-metionina (FINKELSTEIN & MARTIN, 1986; FINKELSTEIN, 1990; FOWLER, 1997) (Fig.1). Somente uma pequena fração da S-adenosil-metionina é usada na síntese das poliaminas, e sua maior função é doar radicais metila em várias reações de transmetilação. O produto demetilado da S-adenosil-metionina é a S-adenosil-homocisteína, hidrolisado pela enzima S-adenosil-homocisteína-hidrolase, formando homocisteína e adenosina. A homocisteína pode ser catabolisada para cisteína através de reações dependentes de vitamina B₆, completando assim a via de trans-sulfuração, ou remetilada para metionina. Na primeira destas reações, a homocisteína é condensada com serina pela enzima cistationina β -sintetase, formando a cistationina. Esta reação sob condições fisiológicas é irreversível, e isto explica a impossibilidade de a cistationina servir como precursora da metionina. A cistationina é catalisada pela enzima γ -cistationinase, dependente de vitamina B₆, em cisteína. Esta é finalmente convertida para sulfato e excretada na urina.

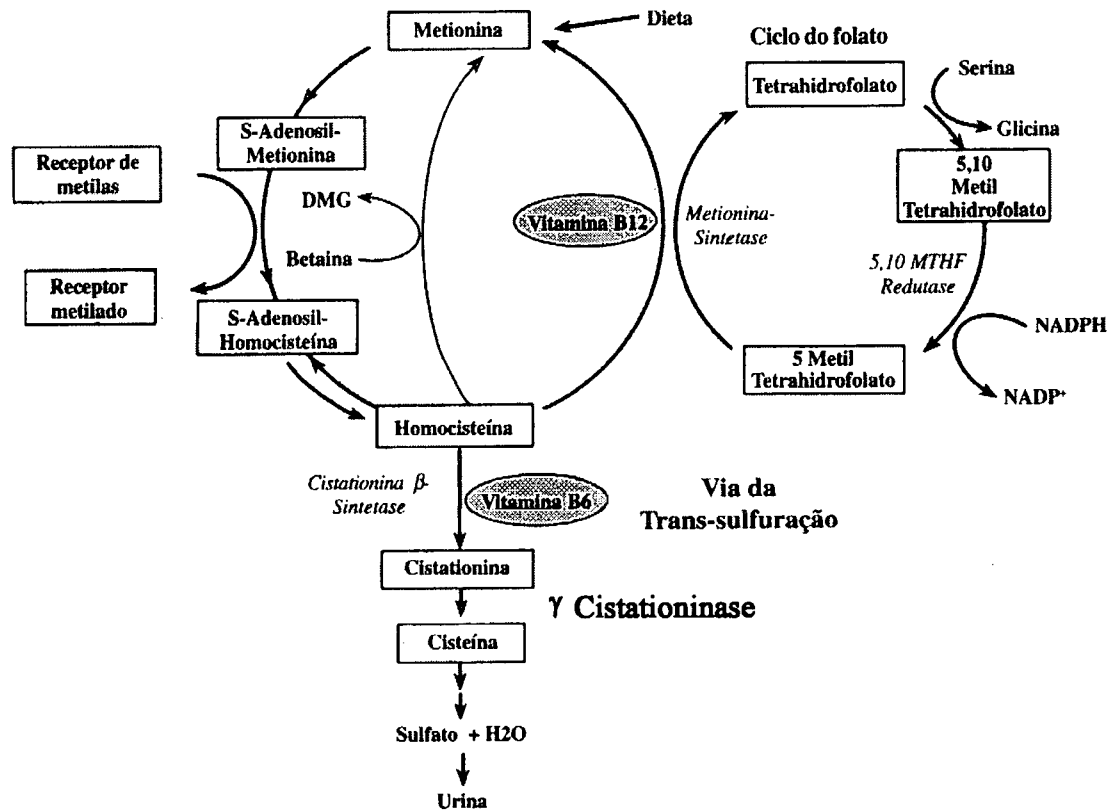


Figura 1. Ciclo da metionina: vias metabólicas do metabolismo da homocisteína.

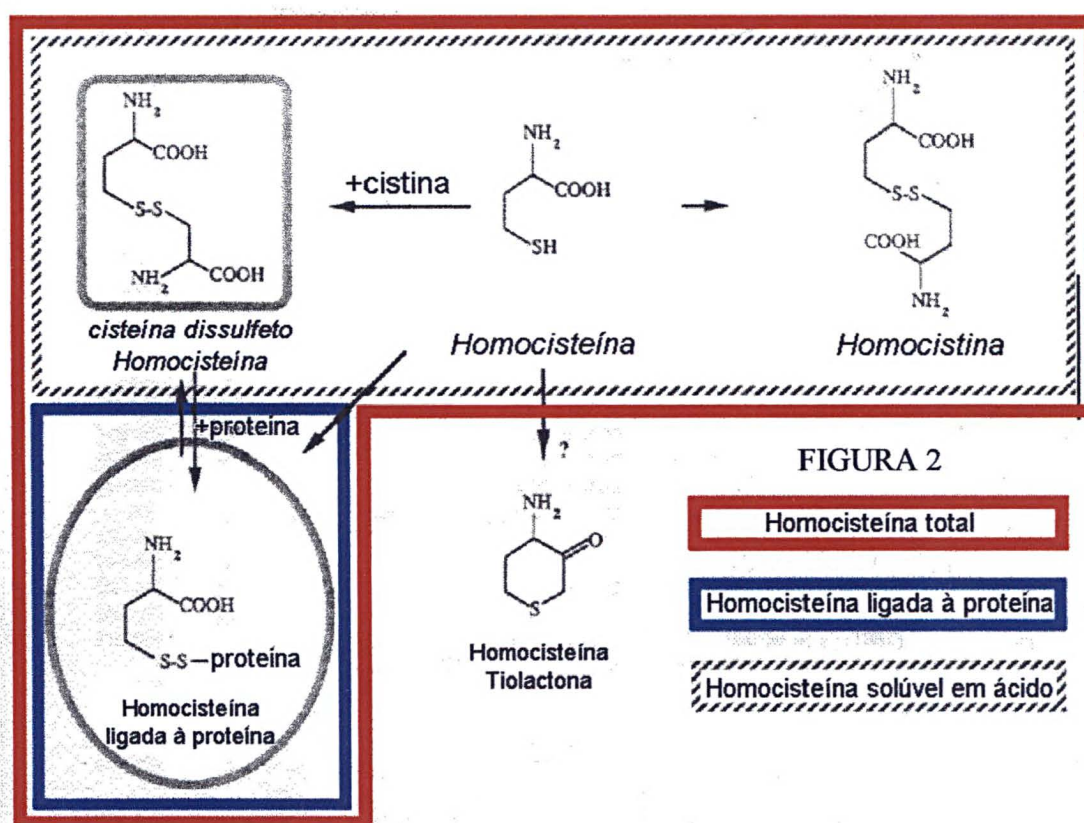
MTHF= metiltetrahydrofolato; NADP^+ = nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato (forma oxidada) ; NADPH = nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato (forma reduzida) (MAYER et al., 1996).

Na via da remetilação (FINKELSTEIN, 1990; FOWLER, 1997), a homocisteína é reciclada para metionina através de duas reações diferentes. A primeira necessita da presença da 5-metiltetrahydrofolato-homocisteína metil-transferase (metionina sintetase). A metilcobalamina (vitamina B_{12}) e o metiltetrahydrofolato são utilizados como co-fatores e co-substratos para esta enzima. A via de remetilação é facilitada durante a deficiência relativa da metionina, e esta reciclagem e conservação da homocisteína asseguram a manutenção adequada de metionina.

A segunda via consiste na remetilação da homocisteína catalisada pela enzima betaina-homocisteína metiltransferase.

Desta forma, a homocisteína é um indicador importante da situação do metabolismo da metionina, e sua seqüência metabólica pode ser influenciada por alterações de folato, vitamina B_6 , cobalamina ou pelas atividades das diversas enzimas que participam das vias de trans-sulfuração ou remetilação. Normalmente a concentração de homocisteína é mantida dentro de limites estreitos (UELAND et al., 1992), e qualquer aumento na produção origina-se principalmente a partir das células hepáticas (CHRISTENSEN et al., 1991; REFSUM et al. 1991). A concentração

sangüínea da homocisteína é, dessa forma, um reflexo expressivo de sua concentração intracelular e da integridade das diversas vias responsáveis pelo seu metabolismo. Aproximadamente 80% da homocisteína sangüínea une-se às proteínas por meio de uma ligação dissulfeto (MANSOOR et al., 1992). A homocisteína remanescente não-ligada combina-se por oxidação com a própria homocisteína para formar o dímero homocisteína (homocistina), ou então com a cisteína para constituir a forma mista cisteína dissulfeto-homocisteína. Somente uma pequena quantidade circula como homocisteína livre (UELAND & REFSUM, 1989; MANSOOR et al., 1992) (Fig.2).



(UELAND & REFSUM, 1989.)

Esta forma de homocisteína livre torna-se ligada às proteínas mesmo quando as amostras de sangue são imediatamente congeladas (REFSUM et al., 1985). Portanto, a homocisteína livre pode ser variável, porém a homocisteína total permanece constante. No entanto, se o sangue total for armazenado à temperatura ambiente, a homocisteína total pode aumentar devido à saída da homocisteína dos eritrócitos (MALINOW et al., 1994).

Alguns autores têm usado o termo **hiperhomocist(e)inemia** para designar elevações de homocisteína, homocistina, cisteína dissulfeto-

homocisteína e homocisteína ligada à proteína (MALINOW et al., 1989; COULL et al., 1990). Porém, a maioria dos estudos publicados continua usando, o termo **hiperhomocisteinemia** para designar, de maneira mais simples, tais elevações (MC CULLY, 1996).

Com a finalidade de padronização, tem-se recomendado a dosagem da homocisteína total plasmática em jejum, e os valores na população normal geralmente estão situados na faixa de 5 a 15 $\mu\text{mol/l}$ (UELAND et al., 1993; JACOBSEN et al., 1994). Alguns indivíduos podem ter concentrações normais em jejum e comprometimento do metabolismo da homocisteína. Nestas situações, utiliza-se o teste de sobrecarga com metionina para evidenciar esta anormalidade latente (UELAND et al., 1992). Semelhante, em princípio, ao teste de tolerância à glicose, a sobrecarga é realizada pela administração de uma dose oral de metionina de 0,10g/Kg de peso corporal. Desta forma, aumentam os níveis plasmáticos de homocisteína que podem ser medidos 2, 4, 6 ou 8 horas depois. Existe alguma variabilidade em relação ao tempo no qual observam-se valores máximos: os níveis de homocisteína livre podem atingir o máximo entre 2 e 3 horas, enquanto os níveis ligados à proteína podem atingir o máximo entre 4 e 6 horas. Estudos recentes da homocisteína em situações patológicas têm utilizado as concentrações da homocisteína total em jejum (ISRAELSSON et al., 1988; GENEST JR. et al., 1991; UBBINK et al., 1991; BRATTSTRÖM et al., 1992), apresentando conclusões semelhantes àquelas de estudos prévios empregando o teste de sobrecarga de metionina (WILCKEN & WILCKEN, 1976; BOERS et al., 1985; CLARKE et al., 1991).

3- ASPECTOS GENÉTICOS: INTERAÇÕES ENTRE ENZIMAS, HOMOCISTEÍNA E VITAMINAS B.

Pequenas elevações nos níveis de homocisteína total plasmática estão sendo agora reconhecidas como um fator de risco independente para doença arterial coronariana, cerebrovascular e vascular periférica (BOUSHEY et al., 1995).

Incrementos na homocisteína total podem ocorrer como resultado de distúrbio genético ou nutricional no metabolismo da homocisteína. Esta é metabolizada para cisteína pela cistationina β -sintetase, que requer piridoxal fosfato (vitamina B₆), como cofator. Pacientes com severa deficiência da cistationina β -sintetase têm níveis elevados de metionina no plasma em adição ao incremento de homocisteína. Tem sido postulado que

heterozigose para deficiência daquela enzima poderia ser um fator de risco para elevação da homocisteína (CLARKE et al., 1991), mas evidências recentes sugerem que esta condição não é comum na população com patologia vascular (ENGBERSEN et al., 1995). A homocisteína pode também ser remetilada para metionina pela enzima 5-metiltetrahidrofolato-homocisteína metil-transferase ou metionina sintetase. Esta reação requer três doadores metil: adenosilmetionina, metiltetrahidrofolato e metilcobalamina. Metiltetrahidrofolato, gerado pela enzima metilenotetrahidrofolato redutase, fisiologicamente irreversível, é convertido para tetrahidrofolato pela metionina sintetase. Pacientes que têm deficiência funcional da metionina sintetase, devido a um erro inato do metabolismo da cobalamina, ou da metilenotetrahidrofolato redutase, terão níveis baixos ou normais de metionina plasmática.

Indivíduos que têm bloqueio na metionina sintetase, devido à impossibilidade de formar metilcobalamina, também não converterão metiltetrahidrofolato para tetrahidrofolato e então serão limitados na sua capacidade de formar purinas e pirimidinas. A reação catalisada pela metionina sintetase é onde ocorre a interligação entre o metabolismo dos folatos e das cobalaminas, e explica porque pacientes com deficiência destes elementos têm anemia megaloblástica. Enfermos com deficiência nutricional de folatos e cobalaminas terão níveis elevados de homocisteína plasmática (SELHUB et al., 1993). Pacientes com bloqueio na metilenotetrahidrofolato redutase terão níveis elevados de homocisteína, mas não serão deficientes em tetrahidrofolato.

O gene para metilenotetrahidrofolato redutase tem sido clonado, sendo a primeira mutação descrita em pacientes com severa deficiência daquela enzima (GOYETTE et al., 1994; GOYETTE et al., 1995). Embora a maioria dos pacientes com esta condição tenha apresentado na infância atraso no desenvolvimento, alguns chegam à idade adulta sem doença cerebrovascular ou arterial coronariana (ROSENBLATT, 1995). Alguns casos com severa deficiência da metilenotetrahidrofolato redutase têm mostrado uma atividade enzimática residual, que é termolábil (ROSENBLATT & ERBE, 1977). A variante termolábil desta enzima foi relatada em 17% dos pacientes com doença arterial coronariana (KANG et al., 1991). Estudos recentes têm confirmado que esta variante pode ser uma causa comum de hiperhomocisteinemia (KANG et al., 1993; ENGBERSEN et al., 1995).

O determinante da atividade termolábil da metilenotetrahidrofolato redutase decorre do polimorfismo no gene para esta enzima. Este polimorfismo, uma alanina substituindo uma valina, tem sido demonstrado "in vitro" e mostrado a termolabilidade desta enzima (FROSST et al.,

1995). A mudança da alanina para valina tem aparecido em pacientes com severa deficiência da metilenotetrahidrofolato redutase, em combinação com mutações raras e severas.

Uma característica genética, como o polimorfismo na metilenotetrahidrofolato redutase, pode interagir com uma variável nutricional, como a ingestão de folato, para afetar os níveis de homocisteína total (ROSENBLATT, 1996). Além disso, devido à cistationina β -sintetase requerer piridoxal fosfato, e a metionina sintetase precisar de metilcobalamina, as intervenções terapêuticas para elevações de homocisteína total podem necessitar de mais de uma vitamina (UBBINK et al., 1994; FRANKEN et al., 1994). Ainda está para ser demonstrado se tal estratégia reduz o risco cardiovascular.

4- MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA DOENÇA VASCULAR.

A principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com homocistinúria clássica é a doença cardiovascular prematura, frequentemente aparecendo na primeira infância.

Estudos clínicos e experimentais sugerem que concentrações anormalmente elevadas de homocisteína podem ser responsáveis por tendências aterogênicas e trombóticas dos pacientes com hiperhomocisteinemia, embora o mecanismo exato de sua ação ainda não tenha sido completamente elucidado.

Efeitos sobre o endotélio. A idéia de que a injúria no endotélio vascular pudesse iniciar a aterogênese não é nova, e data desde Virchow em 1850. Entretanto, a hipótese foi só muitos anos depois formalizada por ROSS & GLOMSET (1976). Vários estudos analisaram os efeitos citotóxicos diretos da homocisteína sobre o crescimento de células endoteliais em culturas de tecido (STARKEBAUM & HARLAN, 1986; DUDMAN et al., 1991). WALL et al. (1980), usando a substância D,L-homocisteína tiolactona, produziram lesão nas células endoteliais de diferentes vasos, dependente da respectiva concentração. Esta lesão era prevenida pela catalase, sugerindo uma participação importante do peróxido de hidrogênio no processo patológico. O peróxido de hidrogênio foi produzido pela oxidação da homocisteína em presença de cobre, e as células endoteliais, em culturas expostas à homocisteína, só foram lesadas após a adição de cobre em tempo e dose dependentes (STARKEBAUM & HARLAN, 1986). Esses

achados podem ser relevantes para os pacientes com homocistinúria, nos quais excepcionalmente podem ser observadas concentrações circulantes aumentadas de homocisteína e cobre (DUDMAN & WILCKEN, 1983). O significado desta observação nos indivíduos com pequenas elevações de homocisteína é desconhecido, principalmente pelo fato de haverem sido relatadas concentrações de cobre mais baixas em pacientes com doença arterial do que nos indivíduos normais (OSTER et al., 1989).

HARKER et al. (1974), infundindo continuamente L-homocistina durante cinco dias em babuínos, produziram descamação em placas do endotélio vascular, assim como a diminuição do tempo de sobrevivência das plaquetas. Eles concluíram que a formação de trombo arterial em pacientes homocistinúricos resulta de uma injúria endotelial sustentada, produzida pela homocistina. Para avaliar o efeito a longo prazo desta infusão de homocistina, HARKER et al. (1976) repetiram o estudo em babuínos por seis meses, e observaram que a lesão endotelial aumentou com a homocistina. Neste estudo e em outro realizado em 1983 (HARKER et al., 1983), foram administrados agentes antiplaquetários, que preveniram alguns dos efeitos adversos. Estes achados obtidos em babuínos não foram observados em outras espécies animais como porcos (REDDY & WILCKEN, 1982; SMOLIM et al., 1983), coelhos (DONAHUE et al., 1974) e outros macacos (KRISHNASWAMY & RAO, 1977). Estes estudos sugerem que respostas importantes dependentes da espécie animal podem estar envolvidas. Em 1995, ROLLAND et al., estudando miniporcos submetidos a uma dieta rica em metionina, observaram concentrações elevadas de homocisteína após quatro meses do uso dessa dieta, e dois entre dezesseis animais desenvolveram trombo-embolos. Além disto, foram observadas alterações patológicas na lâmina elástica das artérias destes animais.

Sabe-se que a prostaciclina é um potente inibidor da agregação plaquetária. A redução na síntese desta substância poderia ser um fator predisponente para a trombose. Porém, os efeitos da homocisteína na síntese da prostaciclina são conflitantes (PANGANAMALA et al., 1986; WANG et al., 1993). Por outro lado, o óxido nítrico (relaxador do endotélio) pode proteger contra os efeitos da homocisteína, proteção esta que pode ser perdida com a prolongada exposição do endotélio à homocisteína (STAMLER et al., 1993). TSAI et al. (1994) relataram que o efeito promotor de crescimento da homocisteína sobre células do músculo liso vascular, junto com seu efeito inibidor sobre o crescimento das células endoteliais, representa um mecanismo importante para elucidar a aterosclerose produzida pela homocisteína.

MC CULLY & RAGSDALE (1970) observaram que, após injetarem dose fisiológica de homocisteína tiolactona em coelhos durante 3-5 semanas, as lesões arterioscleróticas resultantes eram semelhantes às lesões encontradas em indivíduos com arteriosclerose inicial. Adicionando colesterol na dieta dos coelhos homocisteinêmicos, apareciam depósitos lipídicos nas lesões, sugerindo que este acúmulo era uma complicação secundária à lesão produzida pela homocisteinemia.

No entanto, um fator a ser analisado (MAYER, et al., 1996) é o uso de diferentes formas de homocisteína nestes estudos, especialmente da homocisteína tiolactona (MC CULLY & RAGSDALE, 1970; DONAHUE et al., 1974). Esta forma de homocisteína pode ser mais nociva às células endoteliais que a própria homocisteína, em decorrência de um possível efeito tóxico independente da tiolactona. Além disto, a utilização do isômero-D não natural da homocisteína (HARKER et al., 1983) em vez do isômero-L, que é a forma natural de ocorrência da homocisteína, pode possibilitar confusão.

Efeitos nas plaquetas. Além da ação patológica direta sobre as células endoteliais, tem sido sugerida uma participação do efeito da homocisteína sobre as plaquetas. Como já citado, demonstrou-se que o consumo das plaquetas estava aumentado em babuínos após administração de homocistina e em quatro pacientes com homocistinúria, devido à deficiência da cistationina β -sintetase (HARKER et al., 1974 e HARKER et al., 1976). Por outro lado, UHLEMANN et al. (1976) estudando seis pacientes com deficiência da cistationina β -sintetase, observaram que a sobrevivência das plaquetas estava dentro dos limites da normalidade. Resultados semelhantes foram descritos por HILL-ZOBEL et al. (1982).

MC DONALD et al. (1964) demonstraram aumento na adesividade das plaquetas adicionando homocisteína ao sangue normal, para alcançar concentrações semelhantes às observadas em pacientes com homocistinúria. Por outro lado, este fato não foi demonstrado por outros autores (HARKER et al., 1974; HILDEN et al., 1974; UHLEMANN et al., 1976).

Uma hemostasia normal depende em parte do equilíbrio dos fatores pró-agregantes e pró-trombóticos (tromboxane A_2) com os elementos anti-agregantes e antitrombóticos (prostaciclina). GRAEBER (1982) demonstrou “in vitro” que a D-L-homocisteína induz um aumento na produção de tromboxane plaquetário e uma diminuição da prostaciclina vascular. Recentemente, DI MINNO et al. (1993) relataram aumento do tromboxane A_2 em pacientes homocistinúricos. Tais fatos poderiam fornecer um possível mecanismo para a trombose.

Efeitos nos fatores da coagulação. A homocisteína pode também afetar diversos fatores envolvidos na coagulação. Aumento na tendência da trombose intravascular tem sido associado com baixa atividade da antitrombina. GIANNINI et al. (1975) mostraram significativa redução da atividade antitrombina em sete pacientes com homocistinúria, comparados com sete pacientes-controle, pareados para a idade e o sexo. Resultado semelhante foi observado por PALARETI & COCCHERI (1989), porém eles normalizaram a atividade da antitrombina utilizando piridoxina e ácido fólico, mesmo com os níveis elevados de homocisteína, sugerindo que estas substâncias desempenham um papel específico e independente da homocisteína, na correção desta anormalidade da coagulação.

Diversos estudos “in vitro” demonstraram que a homocisteína promove atividade pró-coagulante. O endotélio vascular possui múltiplas propriedades pró-coagulantes, incluindo a síntese e expressão do fator V. RODGERS & KANE (1986), tratando a cultura de células endoteliais com 0,5 a 10 μmol de homocisteína, observaram um aumento na atividade do fator V e na ativação da protrombina pelo fator X_a . Pelo fato de a proteína C regular esta interação das células endoteliais com o fator V, RODGERS & CONN (1990) observaram uma inibição máxima de 90% na ativação da proteína C, quando as culturas de células endoteliais arteriais e venosas eram tratadas com 7,5 a 10 $\mu\text{mol/litro}$ de homocisteína, após seis a nove horas de incubação. Tais dados sugerem que este fator pode contribuir para a tendência trombótica observada em pacientes com hiperhomocisteinemia. LENTZ & SADLER (1991) demonstraram que a homocisteína inibe o transporte da trombomodulina através da via secretória das células endoteliais, resultando na diminuição da sua expressão celular. A trombomodulina é uma glicoproteína anticoagulante da superfície endotelial e serve como um co-fator para a ativação da proteína C pela trombina. A homocisteína inibe também a atividade do co-fator da trombomodulina da superfície celular (HAYASHI et al., 1992). NISHINAGA et al. (1993), analisando outro mecanismo anticoagulante das células endoteliais, isto é, as interações glicosamina-glican-antitrombina III, demonstraram que as células endoteliais da aorta do porco, tratado com homocisteína, perderam de maneira acentuada sua capacidade de ligação com a antitrombina III. Por outra parte, LENTZ & SADLER (1993) observaram que a homocisteína também inibe a secreção do fator de Von Willebrand. Também HAJJAR (1993) demonstrou que a homocisteína bloqueou a ligação do ativador do tipo tecidual do plasminogênio quando adicionada às células endoteliais humanas. Essas observações sugerem que a homocisteína promove atividades pró-trombóticas no endotélio vascular. Adicionalmente, foi relatada uma correlação entre homocisteína e

fibrinogênio em um estudo analisando pacientes portadores de doença arterial coronária (VON ECKARDSTEIN et al., 1994).

Lipoproteína de baixa densidade (LDL). A lipoproteína de baixa densidade (LDL), maior proteína de transporte do colesterol no plasma humano, é um fator de risco estabelecido para a aterosclerose (KANNEL & SYTKOWSKI, 1987). A LDL nativa não é fagocitada pelos macrófagos ou células musculares lisas em quantidade suficiente para causar acúmulo de lipídio intracelular. Quando a LDL é modificada, através da oxidação ou outras reações químicas, é reconhecida pelo receptor específico, que é distinto do receptor da LDL. Este receptor existe nas células endoteliais e nos macrófagos. Os macrófagos fagocitam a LDL oxidada, e são convertidos em células espumosas. O seu acúmulo na íntima da parede arterial é o primeiro evento na aterogênese (STEINBERG et al., 1989; STEINBRECHER et al., 1990).

Um estudo recente (NARUSZEWICZ et al., 1994) tem sugerido que interação entre homocisteína, lipoproteínas e colesterol envolve processo oxidativo alterado dentro da célula para desenvolver placa de ateroma. A alta reatividade da forma anidra da homocisteína tiolactona causa elevações nos níveis de triglicérides séricos, LDL e colesterol em animais de laboratório. Esta forma de homocisteína também reage com LDL e produz um agregado, forma densa de lipoproteína, que é fagocitado pelo macrófago para formar as células espumosas. A homocisteína deste agregado, que é formado por ligações peptídicas entre o aminoácido e os grupos amino da apoproteína B, modifica os processos oxidativos e biossintéticos das células da parede arterial promovendo aterosclerose.

Segundo MC CULLY (1996), esta interessante interação entre homocisteína e lipoproteínas no processo aterosclerótico pode ajudar a entender porque alguns pacientes podem estar livres da aterosclerose apesar dos níveis elevados de lipoproteínas e colesterol, e porque outros pacientes podem ter a doença apesar de níveis de LDL e colesterol normais ou baixos. Com a evolução dos exames laboratoriais permitindo dosar homocisteína total, homocisteína agregada à lipoproteína e homocisteína das lipoproteínas, será possível avaliar com maior precisão os riscos nestes casos (MC CULLY, 1996).

5- DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A associação entre doença arterial coronariana e pequenas elevações de homocisteína foi primeiramente relatada na Austrália (WILCKEN e WILCKEN, 1976). Nesse estudo, usando o teste de sobrecarga de

metionina, demonstraram os autores níveis de homocisteína mais elevados em vinte e cinco pacientes, com idade inferior a cinquenta anos, e doença arterial coronariana comprovada angiograficamente, comparados com vinte e dois pacientes-controle saudáveis. Em 1983, este grupo deu início a outro estudo em pacientes portadores de doença arterial coronariana, porém eles não conseguiram confirmar seus resultados prévios (WILCKEN et al., 1983).

BOERS et al. (1985) estudaram pacientes com doença vascular, incluindo alguns portadores de doença arterial coronariana. Utilizando um teste de sobrecarga com metionina, encontraram os autores níveis significativamente mais elevados de homocisteína nos pacientes com doença vascular periférica e acidente vascular cerebral, porém não nos indivíduos com coronariopatia. A atividade da cistationina β -sintetase foi baixa nos pacientes com acidente vascular cerebral e doença vascular periférica, sugerindo a forma heterozigótica para a homocistinúria. Este fato não foi observado nos casos com doença arterial coronariana. Deve ser enfatizado que o número de pacientes desse estudo foi pequeno, e outros trabalhos desde então confirmaram uma associação entre coronariopatia e concentrações circulantes elevadas de homocisteína. Em 1991, CLARKE et al. compararam os níveis de homocisteína após sobrecarga com metionina em pacientes com doença vascular precoce (< 55 anos de idade) com aqueles em indivíduos normais. Foi observada hiperhomocisteinemia em 42% dos pacientes com doença vascular cerebral, 28% com doença vascular periférica e 30% com doença arterial coronariana, porém em nenhum dos indivíduos-controle. Após ajuste para os fatores de risco convencionais, a chance ao acaso para a doença vascular em pacientes com hiperhomocisteinemia foi de 3,2, um valor mais elevado que aquela para o tabagismo ou para a hipercolesterolemia. Aproximadamente 80% dos pacientes portadores de concentrações elevadas de homocisteína apresentaram baixa atividade da cistationina β -sintetase. CLARKE et al. concluíram que a hiperhomocisteinemia é um fator de risco independente para doença vascular, incluindo coronariopatia, e que a deficiência parcial da cistationina β -sintetase foi a causa mais freqüente de hiperhomocisteinemia, mesmo quando os níveis de vitamina B₁₂ e folatos eram mais baixos em pacientes com concentrações elevadas de homocisteína.

Embora níveis mais elevados de homocisteína sejam encontrados em pacientes com doença arterial coronariana do que em controles, a exata prevalência de altas concentrações na população geral permanece incerta porque a definição de normalidade ainda é incerta. Mesmo quando pontos tão altos quanto o 95^o percentil para controles sejam usados, muitos

pacientes com doença arterial coronariana são anormais. Em um estudo, quando níveis de 80^o percentil para controles foram usados, a prevalência de altas concentrações de homocisteína foi tão alta quanto 45% nos homens, 56% nas mulheres e 58% nos idosos (ROBINSON et al., 1995). Mesmo níveis tão baixos quanto 8 - 10 nmol/ml estão associados a um aumento de doença coronariana, independente de outros fatores de risco (ROBINSON, 1996). Estudos da Cleveland Clinic e outros centros nos Estados Unidos e Europa sugerem um maior risco com elevações crescentes na concentração de homocisteína (ROBINSON, 1996). Pesquisas ulteriores ajudarão a identificação mais precisa do nível de homocisteína que predispõe a doença vascular, e uma melhor definição das concentrações normais.

Em um estudo recente realizado em dezenove centros localizados em nove países europeus, analisando 750 casos de doença vascular aterosclerótica (cardíaca, cerebral e periférica), observou-se que indivíduos com níveis de homocisteína plasmática total em jejum iguais ou superiores a 12 µmol/litro, e, após sobrecarga de metionina, níveis iguais ou superiores a 38 µmol/litro, ou seja, compreendidos no quinto superior da distribuição controle, apresentavam um aumento de duas vezes no risco para doença vascular, comparados com os quatro quintos restantes. Este nível de risco foi equivalente ao da hipercolesterolemia ou do tabagismo e aplicado a todas as categorias de doença vascular. O risco estimado foi também independente do efeito de outros fatores de risco (GRAHAM et al., 1997).

STAMPFER et al. (1992) relataram concentrações elevadas de homocisteína como sendo um fator de risco independente para o infarto do miocárdio em participantes masculinos incluídos prospectivamente no Estudo da Saúde dos Médicos dos Estados Unidos. Foi constatado um limiar para aumento do risco da doença correspondente a uma concentração de homocisteína de 15,8 nmol/ml, equivalente ao 95^o percentil para os indivíduos-controle.

Estudo semelhante foi realizado na Noruega, relatado por ARNESEN et al. (1995). As concentrações de homocisteína foram mais elevadas em pacientes que apresentaram subsequente infarto do miocárdio do que nos indivíduos que não apresentaram esta ocorrência. No entanto, diferentemente do estudo de STAMPFER et al. (1992), o fenômeno do limiar não foi observado.

Recentemente outro estudo originado na Finlândia (ALFTHAN et al., 1994) não demonstrou inter-relação entre doença coronariana e a homocisteína em um grupo de 7.424 homens e mulheres acompanhados durante nove anos. Os indivíduos-controle foram selecionados entre

pacientes que apresentaram subsequente infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. A concentração de homocisteína total foi medida no soro. Valores médios semelhantes foram observados nos pacientes e nos indivíduos-controle (aproximadamente 10 $\mu\text{mol/litro}$). Devido ao fato de que os valores séricos são geralmente mais elevados do que os valores plasmáticos (JACOBSEN et al., 1994), os achados sugerem que valores plasmáticos baixos sejam observados naquela região da Finlândia, embora os investigadores tenham atribuído este fato a uma frequência baixa do gene para a deficiência da cistationina β -sintetase.

Em 1991, KANG et al. estudaram a participação da enzima metilenotetrahidrofolato redutase nos pacientes com doença arterial coronariana e demonstraram uma variante anormal termolábil desta enzima. Nesse estudo, porém não em outro (KANG et al., 1993), esta anormalidade esteve associada com elevadas concentrações de homocisteína. Essas pesquisas enfatizaram a possível importância de outras anormalidades enzimáticas além da cistationina β -sintetase na gênese das concentrações elevadas de homocisteína.

Apenas recentemente têm sido avaliadas as relações entre a homocisteína e as concentrações de vitamina B₁₂, folato e vitamina B₆ em pacientes com doença arterial coronariana. Os valores de ácido fólico e vitamina B₁₂ foram considerados mais baixos em pacientes portadores de concentrações mais elevadas de homocisteína (ISRAELSSON et al., 1988; CLARKE et al., 1991). Foram demonstradas correlações negativas entre a homocisteína plasmática e os níveis séricos de vitamina B₁₂ e folato em pacientes portadores de doença arterial coronariana (WU et al., 1994; PANCHARUNITI et al., 1994). Na Cleveland Clinic Foundation têm sido observadas correlações negativas significantes entre o folato e a homocisteína e entre a vitamina B₁₂ e a homocisteína em pacientes com doença arterial coronariana, bem como nos indivíduos normais (JACOBSEN et al., 1994; ROBINSON et al., 1995). Achado adicional sobre uma correlação negativa entre a homocisteína e a vitamina B₆ neste estudo está em concordância com outros (WU et al., 1994). Foi observada deficiência manifesta de vitamina B₆ em 10% dos pacientes, em comparação com apenas 2% nos indivíduos normais. Esses achados são consistentes com trabalhos anteriores em animais, nos quais desenvolveram-se lesões ateroscleróticas após crônica privação de vitamina B₆ (RINEHART & GREENBERG, 1949; KRISHNASWAMY & RAO, 1977). Esses estudos diminuíram a ênfase sobre uma etiologia genética para a hiperhomocisteinemia e salientaram a importância de uma possível participação de níveis mais baixos de vitaminas no desenvolvimento da doença vascular, incluindo a doença arterial coronariana.

Recentemente NYGARD et al. (1997) analisaram o valor prognóstico da homocisteína. Foi estudada prospectivamente a relação entre os níveis de homocisteína plasmática e a mortalidade entre 587 pacientes com doença arterial coronariana comprovada angiograficamente. Após um seguimento médio de 4,6 anos, 64 pacientes (10,9%) tinham falecido; destes, 3,8% apresentavam níveis de homocisteína abaixo de 9 $\mu\text{mol/litro}$, e 24,7% níveis iguais ou superiores a 15 $\mu\text{mol/litro}$. Os autores concluíram que os níveis elevados de homocisteína plasmática são um forte preditor de mortalidade em pacientes com doença arterial coronariana.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

CASUÍSTICA E MÉTODOS

1. PACIENTES

Foram inicialmente selecionados, de maneira prospectiva e consecutiva, 202 pacientes encaminhados para a realização de estudo hemodinâmico diagnóstico no Centro de Diagnose Cardiovascular da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, no período de maio de 1996 a janeiro de 1997.

Para este grupo de pacientes foram observados os seguintes critérios:

- de inclusão:
 - Termo de consentimento assinado pelo paciente.
 - Idade inferior a 55 anos.
 - Jejum mínimo de 12 horas.
- de exclusão:
 - Exames realizados na fase aguda do infarto do miocárdio.
 - Exames tecnicamente inadequados.

Entre os 202 pacientes inicialmente selecionados, 7 foram excluídos por apresentarem problemas técnicos durante a realização dos exames complementares. Dos 195 pacientes restantes, 100 apresentavam doença arterial coronariana (**Grupo DAC**), sendo que 15 tinham lesão inferior a 70% (**Grupo DAC-I**) e 85 pacientes apresentavam obstrução de 70% ou mais (**Grupo DAC-II**). Noventa e cinco pacientes não possuíam alterações nas artérias coronárias demonstradas pela cinecoronariografia (**Grupo Controle**). Neste grupo foram incluídos pacientes em investigação para cardiopatia isquêmica cujos resultados foram negativos, assim como portadores de valvopatia ou cardiopatias congênitas em avaliação pré-

operatória, que também revelaram artérias coronárias normais.

O **Grupo Controle** demorou dois meses a mais para ser constituído em relação ao **Grupo DAC**.

2. MÉTODOS

2.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA

Todos os indivíduos estudados foram submetidos a exame clínico por um cardiologista com título de especialista pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Além deste exame, foi preenchido um protocolo individual constando idade, sexo, raça, pressão arterial, tabagismo, hipertensão em tratamento, atividade física, história familiar de coronariopatia e medicamentos em uso (Anexo 1).

A medida da pressão arterial foi obtida por meio de esfigmomanômetro de mercúrio, após repouso do indivíduo, deitado durante 5 minutos, obtendo-se a média de 3 aferições em momentos diferentes por ocasião do exame físico. Considerou-se hipertensão arterial quando os níveis tensionais foram superiores a 140/90 mmHg (JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE - The Fifth Report, 1993), ou quando o paciente referia ser hipertenso e estava em uso de medicação regular ou não.

Foram considerados tabagistas todos os pacientes que estivessem fazendo uso regular de pelo menos 1 cigarro ao dia no último ano.

Atividade física regular foi considerada quando praticada por, no mínimo, três vezes na semana.

Após este exame inicial, foram coletadas amostras de sangue para dosagens de homocisteína, colesterol, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicérides, glicose, apolipoproteína AI, apolipoproteína AII, apolipoproteína B, apolipoproteína E, Lp(a) e fibrinogênio.

2.2 - ESTUDO HEMODINÂMICO COM CINECORONARIOGRAFIA

Os pacientes foram submetidos a cinecoronariografia diagnóstica, por via braquial ou femoral.

As cenas foram filmadas em um intensificador de imagem marca *Siemens*, modelo *Sirecon*, 2717 HD com arco *Angioscop D33* com cinecâmara de 35mm e lentes de 100mm, utilizando-se 30 e 60 quadros por segundo e sistema digital, no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

O estudo cineangiográfico foi realizado procedendo-se à injeção de contraste à base de iodo para uso radiológico na dose de 350 mg/kg.

Os filmes utilizados foram da marca *Kodak*, tipo CFT e revelados em uma reveladora da marca *Jamieson*. Todos os exames foram analisados em moviola da marca *Tagarno*, modelo 35AX.

Na análise cinecoronariográfica, o achado de qualquer grau de lesão aterosclerótica era considerado como indicativo de doença arterial coronariana.

Naqueles pacientes com lesão acima de 70% eram registradas:

- artéria coronária lesada (VLODAVER et al., 1973);
- quantificação percentual da lesão obtida por análise visual (BITTL & LEVIN, 1997);
- classificação do tipo de lesão em A, B₁, B₂, ou C, proposta pela *Força Tarefa do American College of Cardiology/ American Heart Association*, modificada por ELLIS et al. (1990) (Anexo 2);
- localização da lesão na artéria coronária proposta pelo estudo PAMI modificado (SERRUYS et al., 1991) (Anexo 3).

2.3 - HOMOCISTEÍNA

As amostras de sangue foram colhidas do antebraço, com seringa heparinizada, e imediatamente o plasma foi separado por centrifugação. As amostras de plasma foram conservadas a -20 graus centígrados, até o momento de serem enviadas e analisadas no *Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo*, no Departamento de Genética da Universidade de Yale, New Haven, Connecticut-USA. Este material foi enviado em caixa de isopor com gelo seco através da Federal Express, com autorização da

Divisão de Vigilância Sanitária da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba.

2.3.1- Princípio do método

Para a determinação da homocisteína total ligada à proteína foi usado o método descrito por KANG et al. (1986) modificado pela Universidade de Yale. Este método parte do princípio de que a homocisteína total é a soma da homocisteína ligada à proteína, homocisteína livre e seus derivados. A homocisteína livre no plasma liga-se à molécula de proteína. Esta é precipitada por ação de um ácido (solução tampão de ácido sulfossalicílico) e tratada com um agente redutor, o 2-mercaptoetanol, com a finalidade de quebrar a ligação S-S e assim formar um composto com o grupo SH livre. Este é tratado com ácido iodoacético para formar S-carboximetil-sulfidril, que é quimicamente estável (KANG et al., 1986).

2.3.2- Reagentes e Padrões:

- Foi utilizada água destilada e deionizada tipo Milli-Q para preparação de todos os reagentes e soluções.

- Solução tampão de ácido sulfossalicílico(ASS):

- Hidróxido de Lítio 2N.....90ml

- Ácido Cítrico 3N.....60ml

- Tiodiglicol3ml

- Ácido Sulfossalicílico..... 24g

O pH foi ajustado a 2,6 com hidróxido de lítio e ácido clorídrico concentrado. O volume foi completado para 600ml com água destilada. Armazenado à temperatura ambiente.

- Ácido iodoacético - 1,5g dissolvidas em água para obter uma solução com volume final de 1,5ml. Esta solução foi preparada poucos minutos antes de ser empregada.

- Ácido sulfossalicílico - solução a 1,0g/ml de água destilada, preparada pouco antes de ser utilizada.

- Mercaptoetanol - manipulado sob capela de exaustão de produtos químicos tóxicos, devido ao odor forte e desagradável.

- Clorofórmio.

- Padrões de homocistina (*Sigma*) 0,1mM; cistina (*Sigma*) 1,0mM; e isoleucina (*Sigma*) 0,5mM. Estas soluções foram alíquotadas e mantidas a 4 graus centígrados para garantir sua estabilidade por até 3 meses.

2.3.3- Controle de qualidade:

Todos os padrões foram analisados antes de serem utilizados, para determinar o tempo de retenção. A curva padrão foi feita utilizando como controle o plasma de pessoas normais e concentrações conhecidas de homocistina em ordem crescente. Esta curva foi refeita para cada nova bateria de exames.

2.3.4- Execução:

Prepararam-se 4 tubos de ensaio para a curva padrão, que foram tratados exatamente como as amostras de plasma.

A- Precipitação:

1. Colocou-se 0,7ml de plasma em tubo de ensaio com tampa de rosquear;
2. Adicionou-se 3ml do tampão ASS;
3. Homogeneizou-se em agitador de tubos tipo Vortex;
4. Esperou-se 5 minutos;
5. Centrifugou-se por 10 minutos, a 2200rpm, a 4^o C;
6. Descartou-se o sobrenadante.

B- Preparação do precipitado protéico:

1. Lavou-se o precipitado protéico com 3ml de tampão ASS;
2. Ressuspendeu-se o precipitado com pipeta Pasteur;
3. Homogeneizou-se em agitador de tubos tipo Vortex;
4. Deixou-se a reação ocorrer por 5 a 10 minutos à temperatura ambiente;
5. Centrifugou-se por 10 minutos, a 2200rpm, a 4^o C;
6. Descartou-se o sobrenadante, e o tubo foi invertido para drenar todo o líquido, por 10 minutos;
7. Limpou-se a parede do tubo com papel absorvente, cuidando para não tocar no precipitado protéico;

C- Ressuspensão do precipitado protéico:

1. Em cada tubo colocou-se 600µl de água destilada, e 100µl do padrão interno (isoleucina);

2. Nos tubos de calibração seguiu-se o seguinte esquema:

	Homocisteína padrão	Cisteína padrão	Isoleucina padrão	Água destilada
ponto zero(PBH 0)*	0	0	100µl	600µl
ponto 5 (PBH 5)	50µl	50µl	100µl	400µl
ponto 10 (PBH 10)	100µl	100µl	100µl	300µl
ponto 15 (PBH 15)	150µl	150µl	100µl	200µl

PBH – Homocisteína ligada à proteína (Protein Bound Homocysteine)

3. Quebrou-se o precipitado de proteína com pipeta Pasteur;
4. Ajustou-se o pH para $7,0 \pm 0,2$ com hidróxido de lítio, e/ou ASS;
5. Colocou-se 85µl de mercaptoetanol (trabalhando sempre sob um exaustor daqui para a frente);
6. Homogeneizou-se em agitador de tubos tipo Vortex;
7. Incubou-se em banho-maria a 37°C , por 2 horas;
8. Retirou-se do banho-maria e adicionou-se 125µl de ácido sulfossalicílico concentrado, preparado fresco (em 2g adicionou-se água destilada para completar o volume final de 2 ml) em cada frasco;
9. Homogeneizou-se em agitador de tubos tipo Vortex;
10. Centrifugou-se por 10 minutos;
11. Pipetou-se o sobrenadante claro, cuidando para não tocar no sedimento, e se transferiu para um tubo de ensaio limpo;
12. Pipetou-se exatamente 600µl e se transferiu para um tubo menor com tampa de rosquear (com capacidade para $\pm 10\text{ml}$);
13. Colocou-se 5 ml de clorofórmio em cada tubo;
14. Homogeneizou-se cada tubo por exatamente 1 minuto em agitador de tubos tipo Vortex, para extração da homocisteína;
15. Deixou-se em repouso por 5 minutos;
16. Pipetou-se exatamente 500µl, e se transferiu para tubos de microcentrífuga com tampas do tipo flip-top;
17. Colocou-se 100µl de solução saturada de ácido iodoacético, preparado fresco;
18. Homogeneizou-se em agitador de tubos tipo Vortex;
19. Deixou-se a reação ocorrer por 5 minutos;
20. Centrifugou-se por 10 minutos em microcentrífuga;
21. Transferiu-se exatamente 500µl para tubos de microcentrífuga com filtro de nylon 0,45µ;
22. Centrifugou-se por 10 minutos;

23. Correu-se em cromatógrafo por troca de íons (*Amino acids analyzer Beckman 6300*), com revelador ninhidrina e quatro sistemas tampão (hidróxido de lítio A, B, E e C+F), utilizando o programa PBH#4. (Figura 3)
24. No dia seguinte foram lidos os cromatogramas. Quando o aparelho não fez a integração automática, integrou-se manualmente e fez-se o cálculo. (Figura 4)

2.3.5- Valores de referência:

Masculino: 6,0 a 14,0 $\mu\text{mol/l}$.

Feminino : 3,2 a 12,4 $\mu\text{mol/l}$.



FIGURA 3- CROMATÓGRAFO POR TROCA DE ÍONS (*Amino acids analyzer Beckman 6300*).

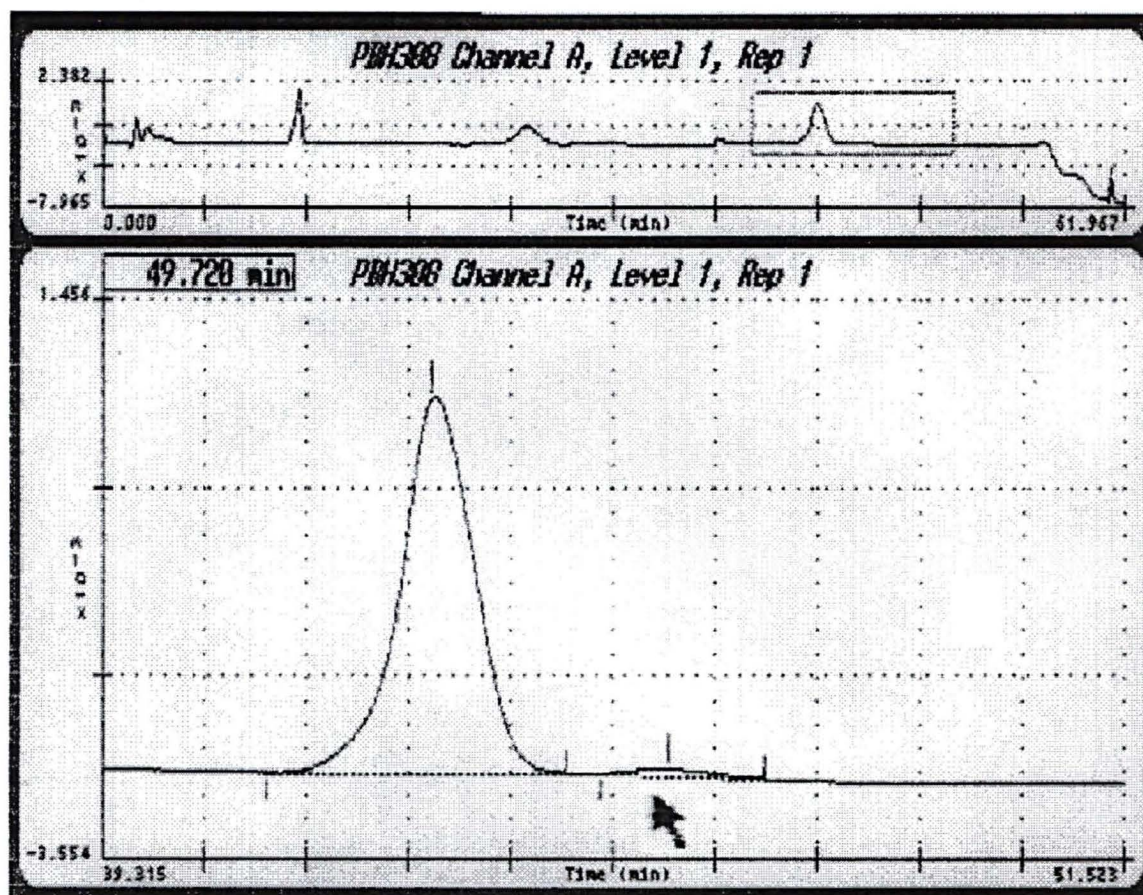
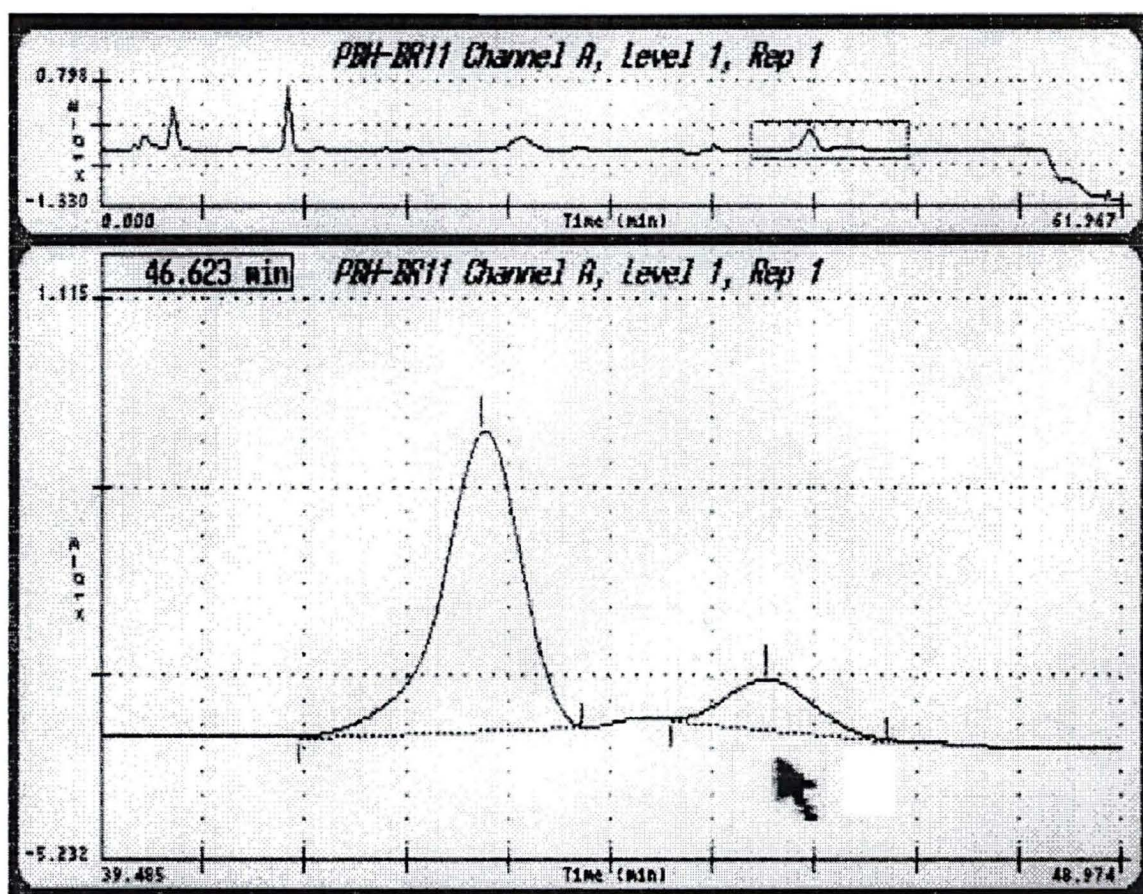


FIGURA 4A – CROMATOGRAMA NORMAL

FIGURA 4B - CROMATOGRAMA DO PACIENTE MBR. **HOMOCISTEÍNA** = 33,3 $\mu\text{mol/l}$.

2.4 - APOLIPOPROTEÍNAS

2.4.1 - Princípio do método: Nefelometria

Em uma reação imunoquímica, as apolipoproteínas em amostras humanas formam complexos imunes com anticorpos específicos. Estes complexos dispersam um feixe de luz que incide sobre a amostra. A intensidade de luz dispersa é proporcional à concentração de apolipoproteína na amostra. O resultado é dado com base em um padrão de concentração conhecida (MARCOVINA et al., 1991).

2.4.2 - Amostra e equipamento

Os ensaios foram realizados em amostras séricas estocadas por no máximo 8 dias a 2-8°C.

As dosagens foram realizadas em nefelômetro BEHRING (*Nephelometer 100 Analyzer*).

2.4.3 - Controle de qualidade

Para acurácia e precisão foi usado o controle CHD das apolipoproteínas, o qual foi determinado em cada bateria de amostras analisadas, e o resultado comparado com os valores fornecidos pelo fabricante.

2.4.4 - Reagentes

Foram utilizados os seguintes reativos da marca BEHRING:

Kit para teste de apolipoproteína AI

Kit para teste de apolipoproteína AII

Kit para teste de apolipoproteína B

Kit para teste de apolipoproteína E

Padrões séricos apolipoproteínas N (humano)

Soro controle apolipoproteínas CHD(humano).

2.4.5 - Valores de referência

Apolipoproteína AI	- masculino = 115-190mg/dl - feminino = 115-220mg/dl
Apolipoproteína AII	- masculino = 35mg/dl (26-51) - feminino = 35mg/dl (26-51)
Apolipoproteína B	- masculino = 70-160mg/dl - feminino = 60-150mg/dl
Apolipoproteína E	- masculino = 3,5mg/dl (2,3-6,3) - feminino = 3,5mg/dl (2,3-6,3)
Razão B/AI	- masculino = 0,45-1,25 - feminino = 0,35- 1,15

2.5 - LIPOPROTEÍNA(a)

2.5.1 - Princípio do método: Nefelometria

A amostra contendo Lp(a) aglutina ao misturar-se com as partículas de poliestireno recobertas com anticorpos contra Lp(a) humana. A intensidade da luz dispersa no nefelômetro depende da concentração de Lp(a), de tal forma que, por comparação com um padrão de Lp(a) conhecido, pode-se determinar a concentração desta nas amostras (ALBERS et al., 1990).

2.5.2 - Amostra e equipamento

Os ensaios foram realizados em amostras séricas estocadas por até 8 dias a 2-8^oC.

As dosagens foram realizadas em nefelômetro BEHRING (*Nephelometer 100 Analyzer*).

2.5.3 - Controle de qualidade

Para acurácia e precisão foi usado o controle NLp(a) Sy (humano), ensaiado em cada bateria de amostras analisadas e o seu resultado comparado com os valores fornecidos pelo fabricante.

2.5.4 - Reagentes

Foram utilizados os seguintes reativos da marca BEHRING:

- N - Latex Lp(a)
- Padrão NLp(a) Sy humano
- Controle NLp(a) Sy humano.

2.5.5 - Valores de referência

Resultados acima de 30mg/dl foram considerados como indicadores de risco para aterosclerose.

2.6 - COLESTEROL TOTAL(CT)

2.6.1 - Princípio do método: Enzimático - colorimétrico

O método enzimático emprega a enzima colesterol esterase e a reação de Trinder.

Os ésteres de colesterol são hidrolisados pela colesterol esterase em colesterol livre e ácidos graxos. O colesterol livre é oxidado pela ação da colesterol oxidase liberando peróxido de hidrogênio. Este reage com a 4-aminofenazona e fenol sob ação da peroxidase formando um composto colorido, 4-(p-benzoquinona-monoimino)-fenazona. A intensidade de cor desenvolvida é medida espectrofotometricamente, e o resultado é proporcional à concentração de colesterol na amostra (STEIN & MYERS, 1994).

2.6.2 - Amostra e equipamento

Os ensaios foram realizados em amostras séricas frescas.

As dosagens foram executadas em aparelho COBAS MIRA (Roche).

2.6.3 - Reagentes e padrões

Foram utilizados reativos e padrões que compunham o “kit” Colesterol 400 da marca BOEHRINGER MANNHEIM.

2.6.4 - Valores de referência

Seguiram-se as recomendações do CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DISLIPIDEMIAS (1996) , que considera normais os valores até 200mg/dl.

2.7 – HDL COLESTEROL (HDL-c)

2.7.1 - Princípio do método: Enzimático - colorimétrico

A separação do HDL colesterol é baseada na seletividade dos íons fosfotungstato e magnésio, que precipitam todas as lipoproteínas, com exceção da fração HDL colesterol. Após centrifugação, esta fração contida no sobrenadante é determinada pelo método enzimático empregando a enzima colesterol esterase e a reação de Trinder (HAINLINE JR. et al., 1982).

2.7.2 - Amostra e equipamento

Os ensaios foram realizados em amostras séricas frescas.

As dosagens foram executadas em aparelho COBAS MIRA (Roche).

2.7.3 - Reagentes e padrões

Foi utilizado o reagente de precipitação e o padrão para HDL colesterol da marca BIO DIAGNÓSTICA. Após a precipitação, o

doseamento foi feito empregando-se o reagente da BOEHRINGER MANNHEIM.

2.7.4 - Valores de referência

Foram considerados desejáveis os níveis acima de 35mg/dl (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DISLIPIDEMIAS, 1996).

2.8 – LDL COLESTEROL (LDL-c)

2.8.1 - Princípio do método: Enzimático - colorimétrico

As lipoproteínas de baixa densidade (LDL ou β -lipoproteínas) são separadas do soro por precipitação seletiva através da adição de polímeros de alto peso molecular. Após a centrifugação, no sobrenadante restam as demais lipoproteínas (HDL e VLDL); o colesterol ligado às mesmas é determinado empregando o sistema enzimático colesterol oxidase/peroxidase segundo Trinder (fenol/4-AF). Pela diferença entre o colesterol total e o colesterol determinado no sobrenadante, obtém-se o colesterol ligado às LDL. Quando este sobrenadante está turvo o aparelho não dosa o colesterol (FRIEDEWALD et al., 1972).

2.8.2 - Amostra e equipamento

Os ensaios foram realizados em amostras séricas frescas.

As dosagens foram executadas em aparelho COBAS MIRA (Roche).

2.8.3 - Reagentes e padrões

Foi utilizado o reativo precipitante para LDL colesterol da marca WIENER LAB.

2.8.4 - Valores de referência

Foram considerados desejáveis os valores até 130mg/dl (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DISLIPIDEMIAS, 1996).

2.9 - TRIGLICÉRIDES

2.9.1 - Princípio do método:Enzimático - colorimétrico

O método enzimático emprega as enzimas lipase, glicerol fosfato oxidase e a reação de Trinder.

Os triglicérides, por ação enzimática de lipases especiais, hidrolisam-se liberando glicerol e ácidos graxos. O glicerol livre, numa seqüência de reações enzimáticas catalisadas pela gliceroquinase, glicerol fosfato oxidase e peroxidase, forma um composto colorido [4-(o-benzoquinona-monoimido)fenazona]. A intensidade da cor desenvolvida é medida espectrofotometricamente, e o resultado é proporcional à concentração de triglicérides na amostra (MC GOWAN et al., 1983).

2.9.2 - Amostra e equipamento

Os ensaios foram realizados em amostras séricas frescas.

As dosagens foram executadas em aparelho COBAS MIRA (Roche).

2.9.3 - Reagentes e padrões

Foram utilizados reagentes da marca MERCK Diagnostica, e calibradores da mesma procedência.

2.9.4 - Valores de referência

Foram considerados desejáveis os valores até 200mg/dl (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DISLIPIDEMIAS, 1996).

2.10 - GLICOSE

2.10.1 - Princípio do método: Enzimático - colorimétrico

A glicose-desidrogenase catalisa a oxidação da glicose na presença da coenzima nicotinamida-adenina-dinucleotídeo (NAD) que é reduzida a NADH (forma reduzida) , liberando D-gluconolactona. A quantidade de NADH formada, que absorve luz (340nm), é proporcional à concentração de glicose inicial (SACKS, 1994).

2.10.2 - Amostra e equipamento

Os ensaios foram realizados em amostras séricas frescas.

As dosagens foram executadas em aparelho COBAS MIRA (Roche).

2.10.3 - Reagentes e padrões

Foram utilizados reagentes da marca MERCK Diagnostica, e calibradores da mesma procedência.

2.10.4 - Valores de referência

Foram considerados normais os valores compreendidos entre 60 e 120 mg/dl.

2.11 - FIBRINO GÊNIO

2.11.1 - Princípio do método: Enzimático - Turbidimetria

Em princípio, o método depende da medida fotoelétrica da turbidez que resulta quando o fibrinogênio no plasma é polimerizado pela ação da trombina em fibrina (ELLIS & STRANSKY, 1961).

2.11.2 - Amostra e equipamento

Sangue total colhido com citrato de sódio a 38%, para obtenção de plasma.

As dosagens foram realizadas em espectrofotômetro COLEMAN.

2.11.3 - Reagentes e padrões

Foram utilizados os seguintes reagentes: solução de cloreto de cálcio 0,28M, tampão TRIS e trombina, preparados no Laboratório da Santa Casa de Curitiba.

2.11.4 - Valores de referência

Foram considerados normais os valores compreendidos entre 150 e 350mg/dl.

2.12 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para investigar a igualdade das médias do nível de homocisteína em dois grupos, utilizaram-se o teste “t de Student” para amostras independentes e o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis para os casos de comparações com pequeno número de pacientes nas amostras.

Para verificar o grau de associação entre o nível de homocisteína e as variáveis quantitativas foram ajustados modelos de regressão linear e foram calculados e testados os coeficientes de correlação. Para as variáveis qualitativas, testou-se a igualdade das médias do nível de homocisteína nos subgrupos formados através delas.

Para verificar a independência entre duas variáveis qualitativas, utilizaram-se o teste de Qui-Quadrado e o teste Exato de Fisher, quando pelo menos uma das frequências esperadas era menor do que 5.

Em todos os testes realizados adotou-se o nível de significância de 0,05.

Foram elaboradas tabelas e gráficos com médias e distribuição de frequência das diversas variáveis nos **Grupos DAC e Controle**.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO

O **Grupo Controle** foi constituído, além dos pacientes em investigação para cardiopatia isquêmica e cujos resultados foram negativos para lesões coronarianas ateroscleróticas, por pacientes com as seguintes afecções: hipertrofia ventricular (n=12), miocardiopatia (n=7), valvopatia mitral (n=6), prolapso valvar mitral (n=6), valvopatia aórtica (n=3), espasmo coronariano (n=3), comunicação inter-atrial (n=2), estenose muscular intraventricular (n=1) e ponte miocárdica (n=1) .

Neste **Grupo Controle**, 49 pacientes faziam uso de medicação, sendo que usavam: β -bloqueadores (n=15), antagonistas de cálcio (n=15), nitratos (n=10), diuréticos (n=8), hipolipemiantes (n=6), inibidores da enzima conversora da angiotensina (n=6), anti-agregantes plaquetários (n=4), amiodarona (n=4), digoxina (n=3), contraceptivos orais (n=3) e metil-dopa (n=2).

Entre os 100 pacientes com doença arterial coronária, 76 faziam uso das seguintes medicações: antagonistas de cálcio (n=30), nitratos (n=30), anti-agregantes plaquetários (n=25), inibidores da enzima conversora da angiotensina (n=16), hipolipemiantes (n=14), β -bloqueadores (n=10), hipoglicemiantes (n=7) e digoxina (n=1).

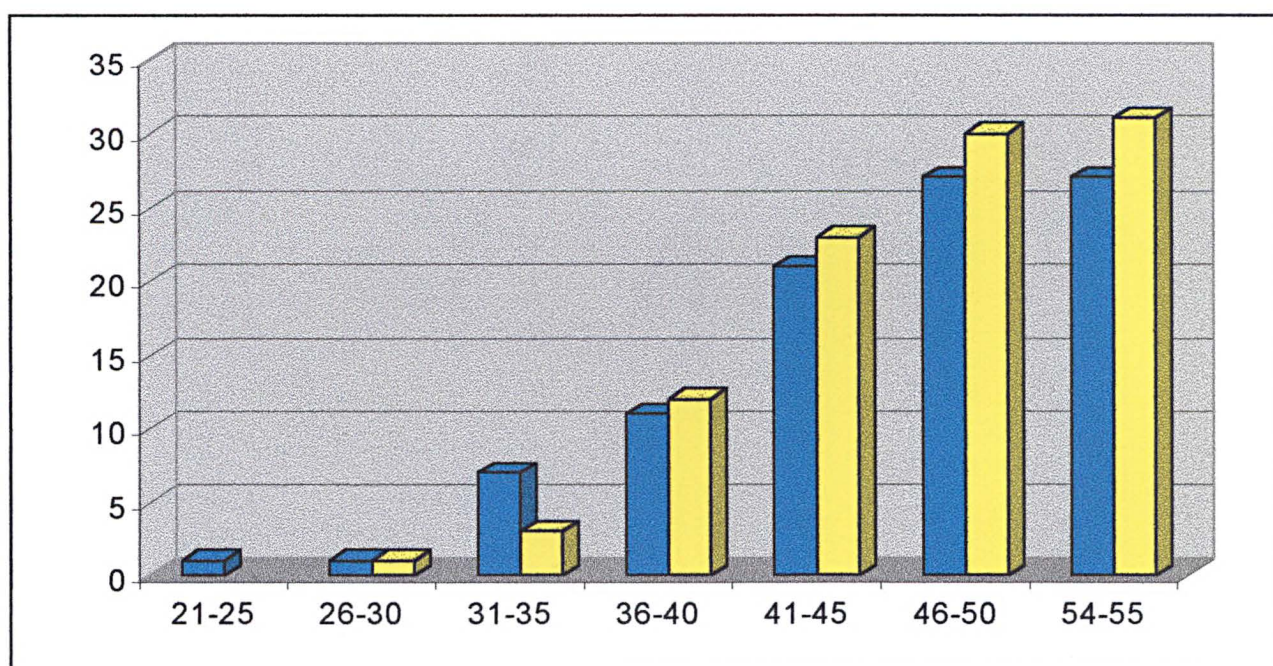
1.1- IDADE E SEXO

O **Grupo Controle** foi constituído de 36 homens e 59 mulheres, com idade média de $45,5 \pm 6,96$ anos (média \pm desvio padrão), sendo a mínima de 22 e a máxima de 55 anos.

O **Grupo DAC** foi constituído de 74 homens e 26 mulheres, com idade média de $46,6 \pm 5,68$ anos, sendo a mínima de 30 e a máxima de 55 anos.

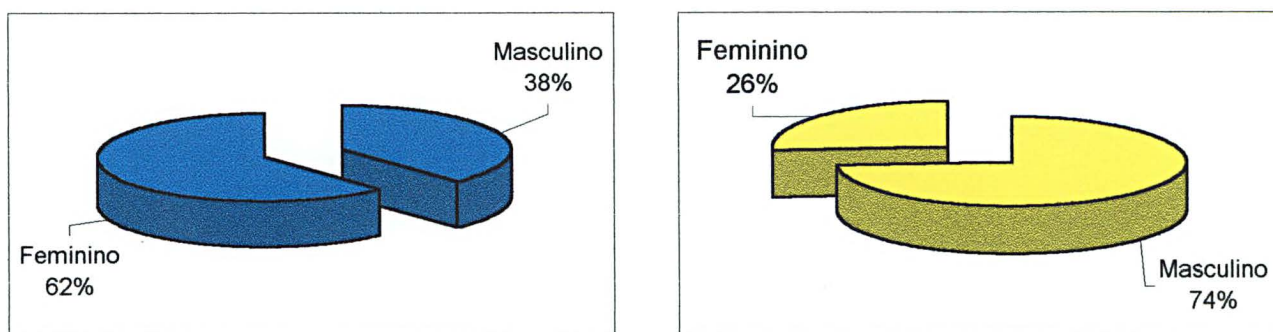
Nestes dois grupos as médias de idade foram semelhantes, havendo no **Grupo DAC** um número significativamente maior do sexo masculino ($p < 0,0001$) (Figuras 5 e 6).

FIGURA 5- FREQUÊNCIA POR IDADE NOS GRUPOS CONTROLE E DAC.



LEGENDA: ■ GRUPO CONTROLE ■ GRUPO DAC

FIGURA 6 - FREQUÊNCIA POR SEXO
NOS GRUPOS CONTROLE E DAC



LEGENDA: ■ GRUPO CONTROLE ■ GRUPO DAC

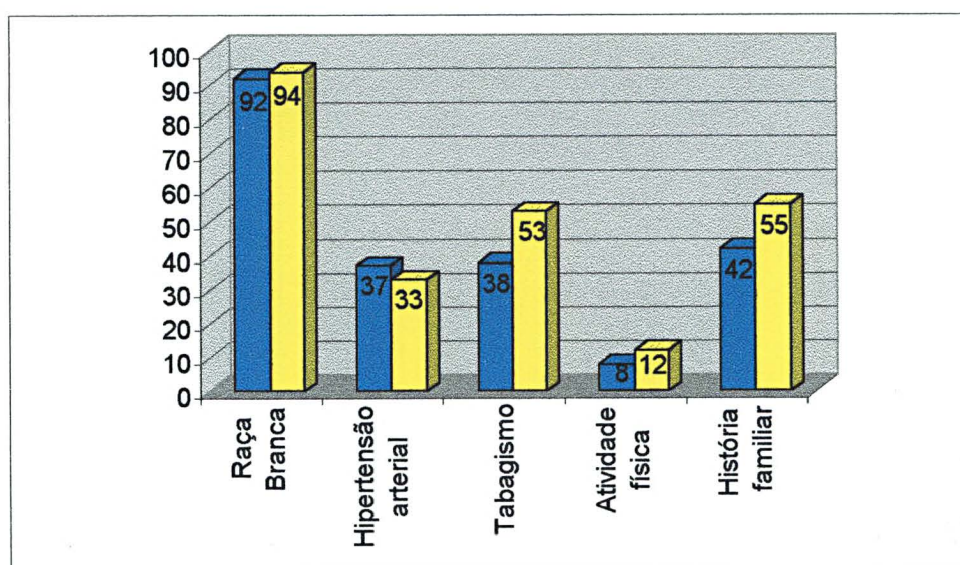
1.2- RAÇA

O Grupo Controle incluiu 92 indivíduos da raça branca e 3 da raça negra.

O Grupo DAC incluiu 94 indivíduos da raça branca, 2 da amarela e 4 da negra.

Não houve diferença significativa entre estes grupos (Figura 7).

FIGURA 7- FREQUÊNCIA NOS GRUPOS CONTROLE E DAC.



LEGENDA: ■ GRUPO CONTROLE ■ GRUPO DAC

1.3- HIPERTENSÃO ARTERIAL

O Grupo Controle incluiu 37 indivíduos considerados portadores de hipertensão arterial e 58 com níveis tensionais normais.

Grupo DAC - Neste grupo havia 33 indivíduos portadores de hipertensão arterial e 67 com pressão arterial normal.

Não houve diferença significativa entre estes grupos (Figura 7).

1.4 - TABAGISMO

Grupo Controle - Entre os 95 pacientes sem doença arterial coronária, 38 tinham o hábito de fumar.

Grupo DAC - Entre os 100 pacientes deste grupo, 53 tinham o hábito de fumar.

Esta diferença entre os dois grupos não foi significativa (Figura 7).

1.5 - ATIVIDADE FÍSICA

Todos os pacientes foram interrogados quanto à atividade física regular. Apenas 8 pacientes do **Grupo Controle** faziam exercício físico regularmente. Entre os 100 pacientes do **Grupo DAC**, somente 12 praticavam atividade física regularmente.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre estes grupos (Figura 7).

1.6 - HISTÓRIA FAMILIAR DE CORONARIOPATIA

O Grupo Controle incluiu 42 pacientes com antecedente de doença coronariana na família e 53 sem história familiar de coronariopatia.

O Grupo DAC incluiu 55 pacientes com história familiar de coronariopatia e 45 sem antecedente familiar.

Não houve diferença significativa entre estes grupos (Figura 7).

2. COLESTEROL

A média do colesterol no **Grupo Controle** foi de $222,19 \pm 54,78$ mg/dl com extremos de 110,00 e 489,00mg/dl, e de $236,43 \pm 67,16$ mg/dl no **Grupo DAC**, variando de 149,00 a 583,00mg/dl, sendo que a significância foi limítrofe, quando comparados estes dois grupos ($p=0,05$) (Tabela I).

Quando comparados os **Grupos DAC I e DAC II** com o **Grupo Controle**, observou-se diferença significativa apenas com o **Grupo DAC II** ($p<0,01$) (Tabelas II e III).

No **Grupo DAC I** a média do colesterol foi de $198,27 \pm 32,30$ mg/dl, e de $243,16 \pm 69,54$ mg/dl no **Grupo DAC II**, havendo diferença significativa ($p<0,01$) (Tabela IV).

No **Grupo Controle** havia 58 pacientes com níveis de colesterol acima de 200mg/dl e no **Grupo DAC** havia 65 pacientes.

Trinta e um pacientes do **Grupo Controle** apresentaram níveis de colesterol superiores a 240mg/dl, enquanto em 47 pacientes do **Grupo DAC** havia níveis superiores a este valor.

TABELA I
MÉDIAS DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS DOS
PACIENTES NOS GRUPOS CONTROLE E DAC

VARIÁVEL	Grupo Controle (Média \pm D.P.)	Grupo DAC (Média \pm D.P.)	p
Homocisteína**	8,49 \pm 5,18	10,17 \pm 5,36	$p<0,05$
Colesterol*	222,19 \pm 54,78	236,43 \pm 67,16	$p=0,05$
HDL-c*	45,82 \pm 13,18	40,11 \pm 11,75	$p<0,0001$
LDL-c*	139,39 \pm 41,03	141,08 \pm 40,77	NS
Trigicérides*	203,95 \pm 159,33	274,87 \pm 266,94	$p<0,01$
Glicose*	100,69 \pm 30,11	113,67 \pm 46,08	$p<0,01$
Apo A I*	148,36 \pm 27,58	135,61 \pm 28,65	$p<0,0001$
Apo A II*	34,62 \pm 6,34	33,19 \pm 7,35	NS
Apo B*	127,02 \pm 37,98	145,39 \pm 39,44	$p<0,0001$
Apo E*	4,86 \pm 2,35	5,14 \pm 2,47	NS
Lp(a)*	40,02 \pm 41,48	46,89 \pm 53,11	NS
Fibrinogênio*	257,22 \pm 54,72	258,34 \pm 53,45	NS

D.P.= desvio-padrão *unidade mg/dl **unidade μ mol/l

NS=não significativo.

3. HDL COLESTEROL

No **Grupo Controle** a média foi de $45,82 \pm 13,18$ mg/dl com extremos de 15,00 e 92,00mg/dl, e de $40,11 \pm 11,75$ mg/dl no **Grupo DAC**, variando de 15,00 a 76,00mg/dl, sendo esta diferença significativa ($p < 0,0001$) (Tabela I).

Quando comparados os **Grupos DAC I e DAC II** com o **Grupo Controle**, observou-se diferença significativa apenas com o **Grupo DAC II** ($p < 0,0001$) (Tabelas II e III). Houve também diferença significativa entre os **Grupos DAC I e DAC II** ($p < 0,05$) (Tabela IV).

No Grupo Controle 18 pacientes apresentaram níveis de HDL menores que 35 mg/dl e 41 no **Grupo DAC**.

TABELA II
MÉDIAS DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS DOS
PACIENTES NOS GRUPOS CONTROLE E DAC I

VARIÁVEL	Grupo Controle (Média±D.P.)	Grupo DAC I (Média±D.P.)	p
Homocisteína**	8,49±5,18	10,44±4,96	NS
Colesterol*	222,19±54,78	198,27±32,30	NS
HDL-c*	45,82±13,18	44,93±13,60	NS
LDL-c*	139,39±41,03	122,27±31,19	NS
Triglicérides*	203,95±159,33	165,27±92,94	NS
Glicose*	100,69±30,11	108,27±32,84	NS
Apo A I*	148,36±27,58	139,69±30,47	NS
Apo A II*	34,62±6,34	34,56±7,00	NS
Apo B*	127,02±37,98	121,24±28,69	NS
Apo E*	4,86±2,35	4,31±1,98	NS
Lp(a)*	40,02±41,48	42,71±57,65	NS
Fibrinogênio*	257,22±54,72	263,40±65,98	NS

D.P.= desvio-padrão *unidade mg/dl **unidade μ mol/l

NS=não significativo.

4. LDL COLESTEROL

Houve 2 pacientes no **Grupo Controle** e 5 no **Grupo DAC** nos quais não foi possível determinar o LDL colesterol.

A média do LDL colesterol no **Grupo Controle** foi de $139,39 \pm 41,03$ mg/dl com extremos de 60 e 301mg/dl, e de $141,08 \pm 40,77$ mg/dl no **Grupo DAC**, variando de 50,00 a 233,00mg/dl, não havendo diferença significativa entre estes grupos (Tabela I).

Comparando os **Grupos DAC I e DAC II** com o **Grupo Controle**, não houve diferença significativa (Tabelas II e III).

No **Grupo DAC I** a média do LDL colesterol foi de $122,17 \pm 31,19$ mg/dl e no **Grupo DAC II** foi de $144,60 \pm 41,54$ mg/dl, havendo diferença significativa ($p < 0,05$) (Tabela IV).

O **Grupo Controle** incluiu 50 pacientes com níveis de LDL colesterol superiores a 130mg/dl e 26 com níveis superiores a 160mg/dl. O **Grupo DAC** incluiu 58 pacientes com níveis superiores a 130mg/dl e 38 com níveis superiores a 160mg/dl.

TABELA III
MÉDIAS DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS DOS
PACIENTES NOS GRUPOS CONTROLE E DAC II

VARIÁVEL	Grupo Controle (Média±D.P.)	Grupo DAC II (Média±D.P.)	p
Homocisteína**	8,49±5,18	10,12±5,45	p<0,05
Colesterol*	222,19±54,78	243,16±69,54	p<0,01
HDL-c*	45,82±13,18	39,26±11,27	p<0,0001
LDL-c*	139,39±41,03	144,60±41,54	NS
Triglicérides*	203,95±159,33	294,21±282,88	p<0,001
Glicose*	100,69±30,11	114,62±48,14	p<0,001
Apo A I*	148,36±27,58	134,89±28,44	p<0,0001
Apo A II*	34,62±6,34	32,95±7,42	p=0,05
Apo B*	127,02±37,98	149,65±39,67	p<0,0001
Apo E*	4,86±2,35	5,28±2,53	NS
Lp(a)*	40,02±41,48	47,63±52,59	NS
Fibrinogênio*	257,22±54,72	257,45±51,34	NS

D.P.= desvio-padrão *unidade mg/dl **unidade µmol/l

NS=não significativo.

5. TRIGLICÉRIDES

A média dos níveis séricos de triglicérides no **Grupo Controle** foi de $203,95 \pm 159,33$ mg/dl, variando de 47,00 a 1120,00mg/dl, e de $274,87 \pm 266,94$ mg/dl no **Grupo DAC**, com extremos de 41,00 e 2450,00mg/dl, havendo diferença significativa ($p < 0,01$) (Tabela I).

Quando comparados os **Grupos DAC I** e **DAC II** com o **Grupo Controle**, observou-se diferença significativa apenas com o **Grupo DAC II** ($p < 0,001$) (Tabelas II e III). Entre os **Grupos DAC I** e **DAC II**, também houve diferença significativa ($p < 0,05$) (Tabela IV).

O **Grupo Controle** incluiu 32 pacientes com níveis de triglicérides superiores a 200mg/dl e o **Grupo DAC** 54 pacientes.

TABELA IV
MÉDIAS DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS DOS
PACIENTES NOS GRUPOS DAC I E DAC II

VARIÁVEL	Grupo DAC I (Média±D.P.)	GRUPO DAC II (Média±D.P.)	p
Homocisteína**	10,44±4,96	10,12±5,45	p=NS
Colesterol*	198,27±32,30	243,16±69,54	p<0,01
HDL-c*	44,93±13,60	39,26±11,27	p<0,05
LDL-c*	122,27±31,19	144,60±41,54	p<0,05
Triglicérides*	165,27±92,94	294,21±282,88	p<0,05
Glicose*	108,27±32,84	114,62±48,14	p=NS
Apo A I*	139,69±30,47	134,89±28,44	p=NS
Apo A II*	34,56±7,00	32,95±7,42	p=NS
Apo B*	121,24±28,69	149,65±39,67	p<0,001
Apo E*	4,31±1,98	5,28±2,53	p=NS
Lp(a)*	42,71±57,65	47,63±52,59	p=NS
Fibrinogênio*	263,40±65,98	257,45±51,34	p=NS

D.P.= desvio-padrão *unidade mg/dl **unidade μ mol/l

NS=não significativo.

6. APOLIPOPROTEÍNA AI

No **Grupo Controle** a média da apolipoproteína AI foi de $148,36 \pm 27,58$ mg/dl, com extremos de 71,00 e 223,00mg/dl, tendo sido a média de $135,61 \pm 28,65$ mg/dl no **Grupo DAC**, variando de 66,00 a 223,10mg/dl. Houve diferença significativa entre estes grupos ($p < 0,0001$) (Tabela I).

Os **Grupos DAC I e DAC II**, quando comparados com o **Grupo Controle**, mostraram diferença significativa apenas para o **Grupo DAC II** ($p < 0,0001$) (Tabelas II e III). Porém não houve diferença entre aqueles grupos (Tabela IV).

No **Grupo Controle** 8 pacientes apresentaram níveis de apolipoproteína AI inferiores a 115mg/dl, bem como 20 no **Grupo DAC**.

7. APOLIPOPROTEÍNA AII

A média da apolipoproteína AII foi de $34,62 \pm 6,34$ mg/dl no **Grupo Controle**, variando de 18,53 a 54,25mg/dl e de $33,19 \pm 7,35$ mg/dl no **Grupo DAC**, com extremos de 17,59 e 54,74mg/dl. Não houve diferença significativa entre estes grupos (Tabela I).

Comparando os **Grupos DAC I e DAC II** com o **Grupo Controle**, houve diferença significativa no limite apenas com o **Grupo DAC II** ($p = 0,05$) (Tabelas II e III).

Não houve diferença entre os **Grupos DAC I e DAC II** (Tabela IV).

O **Grupo Controle** incluiu 55 pacientes com níveis de apolipoproteína AII inferiores a 35mg/dl e o **Grupo DAC** 61 pacientes.

8. APOLIPOPROTEÍNA B

No **Grupo Controle** a média da apolipoproteína B foi de $127,02 \pm 37,98$ mg/dl, variando de 40,40 a 288,20mg/dl, e no **Grupo DAC** foi de $145,39 \pm 39,44$ mg/dl, com extremos de 72,80 e 352,30mg/dl. A diferença entre estes dois grupos foi significativa ($p < 0,0001$) (Tabela I).

Comparando os **Grupos DAC I e DAC II** com o **Grupo Controle**, houve diferença significativa apenas com o **Grupo DAC II** ($p < 0,0001$) (Tabelas II e III). A diferença entre aqueles grupos também foi significativa ($p < 0,001$) (Tabela IV).

No **Grupo Controle** 19 pacientes apresentaram níveis de apolipoproteína B superiores a 160mg/dl, enquanto 28 superavam esta taxa no **Grupo DAC**.

9. APOLIPOPROTEÍNA E

No **Grupo Controle** a média de apolipoproteína E foi de $4,86 \pm 2,35$ mg/dl com extremos de 2,32 e 16,38mg/dl, e de $5,14 \pm 2,47$ mg/dl no **Grupo DAC**, variando de $1,91 \pm 18,00$ mg/dl, não havendo diferença significativa (Tabela I).

Esta apolipoproteína não mostrou diferença significativa entre os **Grupos DAC I e DAC II** com o **Grupo Controle** (Tabelas II e III) e nem entre aqueles grupos (Tabela IV).

O **Grupo Controle** incluiu 16 pacientes com níveis de apolipoproteína E maior que 6mg/dl e o **Grupo DAC** 27pacientes.

10. LIPOPROTEÍNA (a)

A média da Lp(a) no **Grupo Controle** foi de $40,02 \pm 41,82$ mg/dl, variando de 11,30 a 181,00mg/dl, e de $46,89 \pm 53,11$ mg/dl no **Grupo DAC** com extremos de 11,30 e 181,00mg/dl. Não houve diferença significativa (Tabela I).

A Lp(a) não mostrou diferença entre os **Grupos DAC I e DAC II** com o **Grupo Controle** (Tabelas II e III) e nem entre aqueles grupos (Tabela IV).

O **Grupo Controle** incluiu 37 pacientes com níveis de Lp(a) superiores a 30mg/dl e o **Grupo DAC** 39 pacientes .

11. GLICOSE

No **Grupo Controle** a média de glicemia foi de $100,69 \pm 30,11$ mg/dl, variando de 64,00 a 258,00mg/dl, enquanto a média foi de $113,67 \pm 46,08$ mg/dl no **Grupo DAC**, com extremos de 74,00 e 309,00mg/dl. Houve diferença significativa entre estes dois grupos ($p<0,01$) (Tabela I).

Comparando os **Grupos DAC I e DAC II** com o **Grupo Controle**, houve diferença significativa apenas com o **Grupo DAC II** ($p<0,001$) (Tabelas II e III).

Entre os **Grupo DAC I e DAC II**, não houve diferença significativa (Tabela IV).

Sete pacientes no **Grupo Controle** apresentaram níveis de glicemia superiores a 120mg/dl e 17 no **Grupo DAC**.

12. FIBRINOGENIO

A média do fibrinogênio no **Grupo Controle** foi de $257,22 \pm 54,72$ mg/dl com extremos de 117,00 e 375,00mg/dl, tendo sido a média de $258,34 \pm 53,45$ mg/dl no **Grupo DAC** variando de 156,00 a 365,00mg/dl. Esta diferença não foi significativa (Tabela I).

O fibrinogênio não mostrou diferença significativa entre os **Grupos DAC I e DAC II** com o **Grupo Controle** (Tabelas II e III) e nem entre aqueles grupos (Tabela IV).

Somente 2 pacientes no **Grupo Controle** apresentaram níveis de fibrinogênio superiores a 350mg/dl e apenas 1 no **Grupo DAC**.

13. HOMOCISTEÍNA

A média da homocisteína no **Grupo Controle** foi de $8,49 \pm 5,18$ μmol/l com extremos de 2,54 e 43,2 μmol/l, e de $10,17 \pm 5,36$ μmol/l no **Grupo DAC**, variando de 2,78 a 33,30 μmol/l, sendo significativamente maior que naquele grupo ($p < 0,05$) (Tabela I).

Quando o grupo com doença arterial coronariana foi subdividido em pacientes com lesão menor que 70% (**Grupo DAC I**) e maior que 70% (**Grupo DAC II**) e estes foram comparados com o **Grupo Controle**, observou-se diferença significativa apenas com o **Grupo DAC II** ($p < 0,05$) (Tabelas II e III).

No **Grupo DAC I** a média da homocisteína foi de $10,44 \pm 4,96$ μmol/l e no **Grupo DAC II** foi de $10,12 \pm 5,45$ μmol/l, não havendo diferença significativa (Tabela IV).

Entre os 100 pacientes com doença arterial coronariana, 24 apresentaram lesão em uma artéria (**uniarteriais**) e 76 apresentaram lesões em mais de uma artéria (**multiarteriais**). A média da homocisteína nos uniarteriais foi de $9,97 \pm 6,97$ μmol/l e nos multiarteriais de $10,46 \pm 5,59$ μmol/l. Quando comparados com o **Grupo Controle**, houve diferença significativa com os **multiarteriais** ($p < 0,01$) (Tabela V).

TABELA V
MÉDIAS DOS VALORES DE **HOMOCISTEÍNA** ($\mu\text{mol/l}$) NOS
GRUPOS **CONTROLE**, **UNIARTERIAL** E **MULTIARTERIAL**

GRUPO	n	MÉDIA	D. P.	MÍNIMO	MÁXIMO
Controle	95	8,49	5,17	2,54	43,20
Uniarterial	24	9,22	4,54	2,78	25,50
Multiarterial	76	10,46*	5,59	3,25	33,30

D.P.= desvio-padrão * $p < 0,01$ comparado com Grupo Controle
n = n° de pacientes.

Os 85 pacientes do **Grupo DAC II** foram divididos de acordo com o tipo de lesão, tendo sido agrupados levando-se em consideração a lesão mais severa. Sete pacientes apresentavam lesão tipo **B₁**, com média de homocisteína de $9,97 \pm 6,97 \mu\text{mol/l}$; 32 pacientes tinham lesão tipo **B₂** e média de homocisteína de $10,34 \pm 4,66 \mu\text{mol/l}$, e 46 pacientes apresentavam lesão tipo **C** e média de homocisteína de $9,99 \pm 5,84 \mu\text{mol/l}$. Estes subgrupos foram comparados com o **Grupo Controle** e houve diferença significativa com os pacientes com lesão do tipo **B₂** ($p < 0,05$) (Tabela VI).

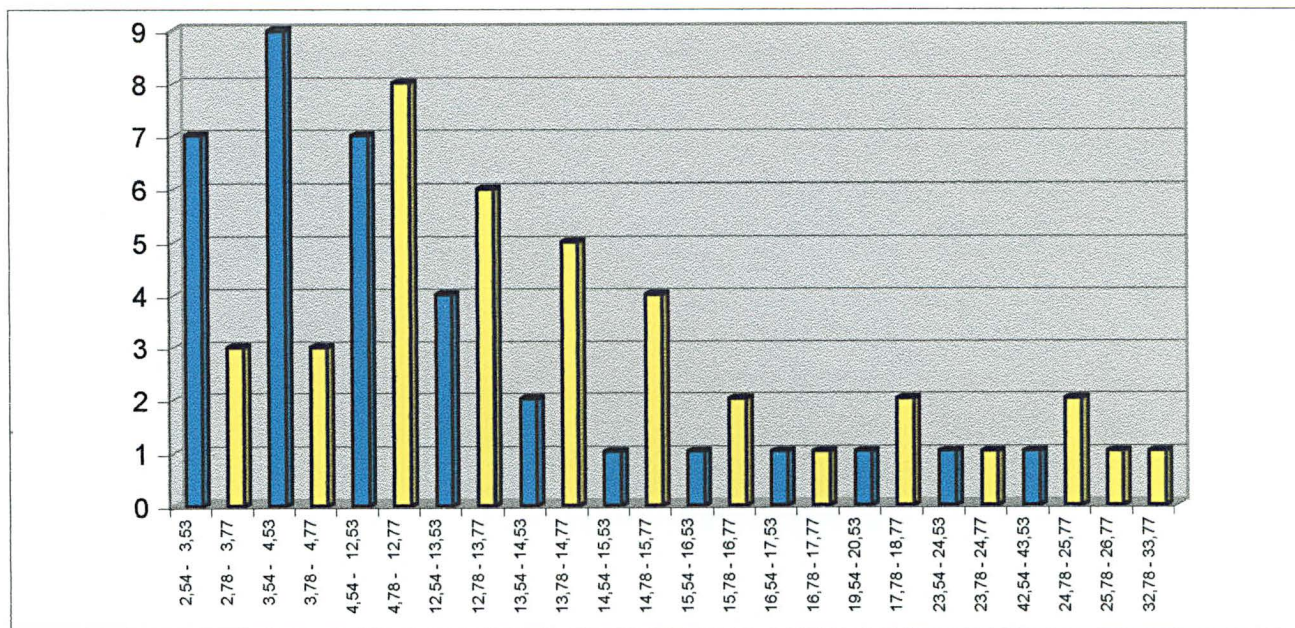
TABELA VI
MÉDIAS DOS VALORES DE **HOMOCISTEÍNA** ($\mu\text{mol/l}$) NOS
GRUPOS **CONTROLE** E **DAC**, POR TIPOS DE LESÕES

GRUPO	LESÃO	n	MÉDIA	D.P.	MÍNIMO	MÁXIMO
Controle	-	95	8,49	5,17	2,54	43,20
DAC	B ₁	7	9,97	6,97	2,78	24,70
DAC	B ₂ *	32	10,34	4,66	4,26	25,50
DAC	C	46	9,99	5,84	3,25	33,30

D.P.= desvio-padrão * $p < 0,05$ comparado com Grupo Controle
n = n° de pacientes

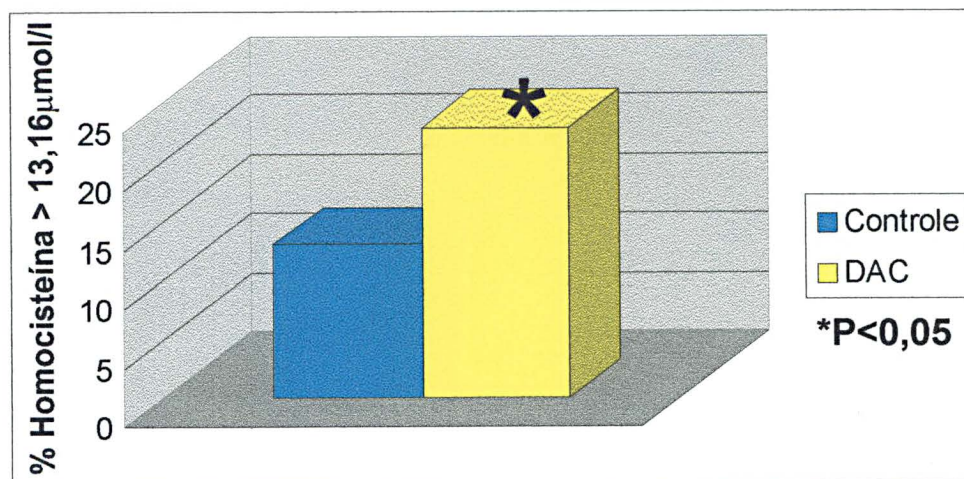
Vinte pacientes apresentaram níveis de homocisteína maiores que $15 \mu\text{mol/l}$, sendo 14 no **Grupo DAC** e 6 no **Grupo Controle** ($p < 0,05$). Quando se fez a distribuição de frequência e se calculou o 90^o percentil do **Grupo Controle** (homocisteína igual a $13,16 \mu\text{mol/l}$), observou-se que enquanto 10,93% dos pacientes deste grupo tinham valores superiores a este, no **Grupo DAC**, 21% dos pacientes estavam acima deste percentil ($p < 0,05$) (Figura 8 e 9).

FIGURA 8- FREQUÊNCIA DOS VALORES DE **HOMOCISTEÍNA** NOS GRUPOS **CONTROLE** E **DAC**.



LEGENDA: ■ GRUPO CONTROLE ■ GRUPO DAC

FIGURA 9- PORCENTAGEM DE PACIENTES NO 90º PERCENTIL NOS GRUPOS **CONTROLE** E **DAC**



Separando os pacientes pelo sexo, observou-se que a média de homocisteína no sexo masculino foi de $9,82 \pm 6,83 \mu\text{mol/l}$ no **Grupo Controle** e de $10,27 \pm 5,40 \mu\text{mol/l}$ no **Grupo DAC**, sendo que esta diferença não é estatisticamente significativa. A média de homocisteína no sexo feminino foi de $7,68 \pm 3,68 \mu\text{mol/l}$ no **Grupo Controle** e de $9,87 \pm 5,35 \mu\text{mol/l}$ no **Grupo DAC**, não havendo diferença significativa. Quando comparadas as médias de homocisteína dos sexos masculino e feminino nos Grupos Controle e DAC, também não houve diferença significativa (Tabela VII).

TABELA VII
MÉDIAS DOS VALORES DE **HOMOCISTEÍNA** ($\mu\text{mol/l}$)
NOS GRUPOS **CONTROLE** E **DAC**, POR SEXO.

SEXO	GRUPO	n	MÉDIA	D.P.	MÍNIMO	MÁXIMO	p
Masc.	Controle	36	9,82	6,83	3,00	43,20	NS
Masc.	DAC	74	10,27	5,40	3,25	33,30	
Fem.	Controle	59	7,68	3,68	2,54	23,80	NS
Fem.	DAC	26	9,87	5,35	2,78	25,50	
Masc.	Controle	36	9,82	6,83	3,00	43,20	NS
Fem.	Controle	59	7,68	3,68	2,54	23,80	
Masc.	DAC	74	10,27	5,40	3,25	33,30	NS
Fem.	DAC	26	9,87	5,35	2,78	25,50	

D.P.=desvio-padrão n=nº de pacientes p=nível de significância.

NS=não significativo.

A média geral da homocisteína plasmática nas 85 mulheres foi de $8,35 \pm 4,34 \mu\text{mol/l}$ e nos 110 homens de $10,12 \pm 5,87 \mu\text{mol/l}$, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

Na análise de regressão linear, constatou-se que a homocisteína comportou-se como uma variável não correlacionada com relação às variáveis quantitativas ($p > 0,05$). Para as variáveis qualitativas, verificou-se que as médias de homocisteína não diferem significativamente quando comparados os diversos subgrupos formados por estas variáveis, utilizando-se o teste *t* de Student ($p > 0,05$) (Tabelas VIII e IX).

TABELA VIII
ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR:
VARIÁVEL INDEPENDENTE **HOMOCISTEÍNA** COM AS
VARIÁVEIS QUANTITATIVAS

Variável Dependente	Grupo Controle		Grupo DAC	
	r	p	r	p
COLESTEROL	0,0836	0,421	0,1038	0,304
HDL-c	0,1147	0,268	0,1517	0,131
LDL-c	0,1091	0,297	0,1848	0,073
TRIGLICÉRIDES	0,0479	0,644	0,1010	0,317
Apo A I	0,1593	0,123	0,0610	0,546
Apo A II	0,0111	0,914	0,0763	0,450
Apo B	0,1216	0,240	0,1139	0,259
Apo E	0,0371	0,720	0,0520	0,607
Lp(a)	0,1320	0,199	0,1356	0,178
GLICOSE	0,0937	0,366	0,0401	0,692
FIBRINOGENIO	0,0222	0,831	0,1909	0,057

r.= coeficiente de correlação p.= nível de significância.

TABELA IX
ANÁLISE DA **HOMOCISTEÍNA** COM AS VARIÁVEIS
QUALITATIVAS NOS 195 PACIENTES

Variável Qualitativa	Grupo	n	Homocisteína*	p
Raça	Branca	186	9,37±5,36	0,37
	Outras	9	8,76±4,63	
Hipertensão Arterial	Sim	70	9,80±6,18	0,19
	Não	125	9,09±4,78	
Tabagismo	Sim	91	9,57±5,01	0,29
	Não	104	9,15±5,60	
Atividade Física	Sim	20	8,78±3,57	0,31
	Não	175	9,41±5,49	
História Familiar de Coronariopatia	Sim	97	9,41±5,54	0,43
	Não	98	9,28±5,12	

* unidades em $\mu\text{mol/l}$ n = n° de pacientes.

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Desde 1969 níveis elevados de homocisteína têm sido implicados na patogênese da aterosclerose (MC CULLY,1969) . Nestes 28 anos, estudos têm sido direcionados para melhor se entender a importância deste aminoácido naquela doença, e mais recentemente para verificar se a hiperhomocisteinemia é um fator de risco independente para a aterosclerose (BOUSHEY et al.,1995).

NYGARD et al. (1995) relataram que a hiperhomocisteinemia é também um fator de risco cardiovascular importante quando comparada com outros fatores, incluindo sexo masculino, tabagismo, hipertensão arterial, vida sedentária e níveis elevados de colesterol.

Apesar desta tendência, alguns estudos como o de WILCKEN et al. (1983) não confirmaram os estudos pioneiros, que relacionavam níveis elevados de homocisteína com a doença arterial coronariana.

A presente pesquisa foi realizada com os objetivos de correlacionar os níveis plasmáticos de homocisteína com a doença arterial coronariana em uma população de brasileiros, e de verificar se a homocisteína constitui um fator de risco nesta população. Tal fato é de fundamental importância, visto que a hiperhomocisteinemia oferece oportunidade de prevenção e tratamento.

Cabe salientar que, apesar de terem sido analisados diversos fatores de risco para a aterosclerose, o objetivo primordial deste estudo foi avaliar a participação da homocisteína, sendo os demais fatores estudados para que

se pudesse verificar a ausência de correlação da homocisteína com os mesmos.

1. A METODOLOGIA EMPREGADA.

Optou-se em realizar um estudo **prospectivo e consecutivo**, utilizando-se a cinecoronariografia para definir os pacientes com e sem doença arterial coronariana. Foram critérios de inclusão, além do consentimento do paciente, apenas o limite máximo de idade e o jejum mínimo de 12 horas. Este fato propiciou que fosse reunida uma população expressiva de pacientes tanto com coronariopatia como sem lesão coronariana.

O limite de idade permitiu reduzir o efeito do envelhecimento como fator de risco e assim foi possível correlacionar os níveis plasmáticos de homocisteína com vários outros fatores de risco em uma população mais homogênea.

1.1. IDADE

Vários estudos epidemiológicos evidenciam a elevada prevalência de **DAC** em idosos (acima de 65 anos), sendo a principal causa de morbidade e mortalidade após a sexta década de vida (CASTELLI et.al., 1986; VOKONAS et.al., 1988; RUBIN et.al., 1990). Em alguns países, a **DAC** em idosos corresponde a 80% dos eventos cardiovasculares, frequência expressivamente mais elevada que a observada entre indivíduos de meia-idade (GIANNINI et.al., 1994). Portanto, o atributo idade indica maior ou menor risco para **DAC**.

Em decorrência destes fatos, limitamos a idade máxima da população estudada em 55 anos (bem abaixo daquela considerada como idoso). Observamos que os **Grupos Controle** e **DAC** são bastante homogêneos, com as médias de idade entre 45 e 47 anos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles.

Outro fator a ser considerado é que os níveis plasmáticos de homocisteína aumentam com a idade (KANG et.al., 1986) por motivos ainda incertos. Diminuições nos níveis dos co-fatores (ANDERSSON et. al., 1992; SELHUB et.al., 1993) ou comprometimento renal observados frequentemente em idosos podem ser os responsáveis, podendo também participar as reduções na atividade da cistationina β -sintetase dependentes

da idade (NORDSTRÖM & KJELLSTRÖM, 1992). Como os grupos estudados são constituídos de pessoas, na sua maioria, de meia idade, não houve influência deste fator nos níveis plasmáticos de homocisteína na presente pesquisa.

1.2- SEXO

Por ser este um estudo prospectivo e consecutivo, observamos uma diferença estatisticamente significativa entre os **Grupos Controle** e **DAC** com relação ao sexo. No **Grupo Controle** houve uma prevalência maior do sexo feminino e no **Grupo DAC** a predominância foi do sexo masculino. Este achado pode ser explicado pelo fato de a doença coronariana ocorrer em idades mais avançadas nas mulheres do que nos homens: enquanto um de cada cinco homens já apresentou um evento ao atingir os 60 anos, isso ocorreu apenas em uma mulher para cada 17 (WENGER, 1996), e nesta pesquisa a média de idade no **Grupo Controle** foi de 45 anos.

MC CULLY (1996) relatou que os níveis de homocisteína plasmática nas mulheres pré-menopausa são até 20% inferiores do que aqueles observados nos homens. Na presente pesquisa, além da análise global dos **Grupos Controle** e **DAC**, realizamos a análise dos dois grupos separando-os pelo sexo.

1.3 - CINECORONARIOGRAFIA

Sabe-se que o ultrassom intracoronário apresenta maior sensibilidade para quantificar as lesões coronarianas (TOBIS et al., 1991), porém esta técnica não estava disponível para ser empregada rotineiramente em todos os pacientes. Não obstante, apesar das limitações conhecidas, a cinecoronariografia continua sendo o “padrão ouro” no estudo de doença coronariana (VLODAVER et al., 1973).

Na análise cinecoronariográfica, sem conhecimento prévio dos níveis de homocisteína, foram considerados portadores de doença coronariana aqueles pacientes que apresentavam qualquer grau de lesão, incluindo irregularidades da parede arterial (**Grupo DAC**), por se considerar que lesões mesmo pequenas já representavam manifestação de aterosclerose. O **Grupo Controle** incluiu apenas os pacientes que apresentavam as paredes arteriais lisas em toda sua extensão, podendo ou não ter tortuosidades.

O **Grupo DAC** foi adicionalmente dividido em pacientes com lesões abaixo de 70% (**DAC I**) e acima de 70% (**DAC II**), visto que a maioria

dos trabalhos da literatura considera como portadores de doença arterial coronariana somente aqueles pacientes com lesão crítica (VON ECKARDSTEIN et al., 1994; BOUSHEY et al., 1995; GRAHAM et al., 1997). Ainda com o objetivo de se avaliar a relação da homocisteína com a gravidade das lesões, subdividiu-se o **Grupo DAC II** em uniarteriais ou multiarteriais, assim como de acordo com o tipo de lesão (A, B₁, B₂, e C).

1.4. HOMOCISTEÍNA

O método utilizado para a determinação da homocisteína plasmática total foi o da hidrólise ácida e cromatografia usado na Universidade de YALE, descrito por KANG et al. (1986) modificado. Naquele laboratório os valores normais variam de 3,2 a 12,4 µmol/l e 6 a 14 µmol/l para os sexos feminino e masculino, respectivamente.

TE POELE-POTHOFF et al. (1995) compararam três métodos diferentes para a determinação da homocisteína plasmática total: o da cromatografia pelo *amino acid analyzer* convencional e outros dois métodos de cromatografia de líquido por alta pressão. Concluíram que os três métodos eram apropriados para o diagnóstico de hiperhomocisteinemias desde leve a severas.

Nenhum método automático para a determinação da homocisteína plasmática total em uso diário no laboratório é satisfatório (MC CULLY, 1996), embora um método de imunoensaio tenha sido proposto para este fim (SHIPCHANDLER & MOORE, 1995).

MC CULLY (1996) relatou que os valores normais de homocisteína plasmática total pelo método da hidrólise ácida e cromatografia, semelhante ao utilizado neste trabalho, são 6 a 10 e 8 a 12 µmol/l para mulheres e homens, respectivamente. Referiu também que o risco de doença vascular está diretamente relacionado ao nível de homocisteína, **mesmo dentro da faixa normal**, e níveis acima de 14 µmol/l estão associados com risco aumentado em quase todos os estudos.

Como a faixa de normalidade para os níveis de homocisteína plasmática total é ainda controversa na literatura e varia de acordo com o laboratório, optou-se por utilizar os valores de 5 a 15 µmol/l (UELAND et al., 1993; JACOBSEN et al., 1994; MAYER et al., 1996) como referência para este trabalho.

ROBINSON et al. (1995) utilizaram o 80^o percentil do grupo controle para observar a prevalência de níveis elevados de homocisteína; STABLER et al. (1993) o 97,5^o e GLUECK et al. (1995) o 90^o percentil. No presente estudo utilizou-se o 90^o percentil do **Grupo Controle** porque

neste foi encontrado o valor de 13,16 μ mol/l, valor próximo da média dos limites máximos utilizados para o sexo masculino e feminino na Universidade de YALE (média de 13,20 μ mol/l).

1.5. LDL COLESTEROL

O LDL colesterol, além de ter sido dosado usando-se o método enzimático - colorimétrico, foi calculado pela equação proposta por Friedewald para valores de triglicérides inferiores a 400mg/dl (FRIEDEWALD et al., 1972). Os valores obtidos pela fórmula mostraram-se semelhantes aos valores dosados diretamente, havendo a vantagem de o método usado ter permitido a aferição do LDL colesterol em vários pacientes com triglicérides maiores que 400mg/dl.

1.6. MEDICAMENTOS

Os níveis plasmáticos de homocisteína podem ser influenciados por alguns agentes farmacológicos, incluindo o metotrexate, o óxido nitroso, a fenitoína, a carbamazepina, a azaribina, contraceptivos orais contendo estrógenos e penicilamina (UELAND & REFSUM, 1989; UELAND et al., 1992). O metotrexate depleta o 5-metiltetrahidrofolato, o co-substrato para a metionina sintetase, e induz aumento transitório da homocisteína plasmática (UELAND et al. 1992; UELAND & REFSUM, 1989). O óxido nitroso inativa a metionina sintetase dependente da vitamina B₁₂ e reconhecidamente aumenta a homocisteína plasmática (UELAND et al., 1992). Os anticonvulsivantes, tais como a fenitoína e a carbamazepina, os quais interferem com o metabolismo do folato, podem também aumentar as concentrações de homocisteína (UELAND & REFSUM, 1989; UELAND et al., 1992).

A azaribina, utilizada inicialmente para casos refratários de psoríase, é um antagonista da vitamina B₆ e inibe a cistationina β -sintetase, aumentando os níveis de homocisteína. Em 1976, a azaribina foi proibida pela Food and Drug Administration em decorrência de sua associação com um risco aumentado de tromboembolismo (UELAND et al., 1992).

TAYLOR JR. et al. (1991) não encontraram correlação dos níveis plasmáticos de homocisteína com a aspirina, digoxina, β -bloqueadores, α -bloqueadores, nitratos, antagonistas de cálcio e inibidores da enzima conversora da angiotensina. Tais medicamentos foram os mais utilizados

pelo grupo de pacientes que compõem a presente pesquisa. Relataram apenas a associação de drogas diuréticas com níveis elevados de homocisteína. No presente estudo o número de pacientes utilizando diuréticos foi pequeno, sendo apenas 6 no **Grupo DAC** e 8 pacientes no **Grupo Controle**.

BLANKENHORN et al. (1991) relataram a associação dos agentes redutores de lípides, o colestipol e a niacina em associação, com níveis elevados de homocisteína. No entanto, neste estudo, os hipolipemiantes usados foram o etofibrato, lovastina e bezafibrato.

Os contraceptivos orais contendo estrógenos podem alterar o metabolismo dos aminoácidos que contêm enxofre, incluindo a homocisteína (UELAND & REFSUM, 1989). Embora as mulheres que utilizam contraceptivos orais geralmente apresentem homocisteína plasmática reduzida, podem ser observados níveis elevados em algumas (WONG & KANG, 1988). Um estudo prospectivo realizado por VAN DER MOOREN et al. (1994) demonstrou uma diminuição de 10,9% nos níveis de homocisteína em jejum em mulheres na pós-menopausa tratadas a longo prazo com 17-beta-estradiol micronizado associado com dihidrogesterona cíclica em comparação com os níveis basais, pré-substituição hormonal. A diminuição dos níveis de homocisteína foi maior para as mulheres com concentrações basais elevadas (diminuição de 16,9%), e não ocorreram alterações significantes na concentração de homocisteína naquelas com níveis baixos de homocisteína. Essas alterações ocorreram durante os primeiros 6 meses de tratamento, após os quais não foi detectada diminuição subsequente. No presente estudo apenas 3 pacientes do **Grupo Controle** estavam usando contraceptivos orais, não havendo, portanto, influência nos níveis de homocisteína.

2. RESULTADOS OBTIDOS

2.1 IDADE

A população estudada apresentou distribuições de idade semelhantes nos **Grupos Controle** e **DAC**, não havendo diferença estatisticamente significativa entre as médias dos dois grupos. Esta semelhança pode ter sido em decorrência da limitação proposital da idade. Tal fato permitiu que os níveis plasmáticos de homocisteína não fossem afetados pela variável idade, e que o envelhecimento como fator de risco fosse semelhante nos dois grupos estudados.

2.2. SEXO

Há mais de quatro décadas, WUERST JR. et al.(1953) publicaram os resultados de um estudo de autópsias que comparou a prevalência de estenose significativa da artéria coronária em homens e em dois grupos de mulheres, um consistindo em mulheres que haviam sofrido ooforectomia bilateral e outro grupo não ooforectomizado. Eles observaram que, em cada grupo etário, a prevalência de estenose coronariana foi muito maior para os homens do que para as mulheres, apesar de as diferenças diminuïrem naquelas que tinham 60 anos ou mais. As mulheres que haviam sofrido ooforectomia bilateral eram a exceção. Elas apresentavam uma prevalência de lesões que se assemelhava à dos homens na mesma idade.

Esta prevalência de doença arterial coronariana nos homens em relação às mulheres pré-menopausa pode ser observada na presente pesquisa, visto que no **Grupo DAC** havia mais homens e no **Grupo Controle** mais mulheres.

Em geral, os homens apresentam níveis plasmáticos de homocisteína mais elevados do que as mulheres (KANG et al., 1986; JACOBSEN et al., 1994). Com a idade aumentam os níveis em ambos os sexos (KANG et al., 1986). Após a menopausa, as concentrações em jejum da homocisteína podem aumentar (BOERS et al., 1983; KANG et al., 1986) ou permanecer inalteradas (ANDERSSON et al., 1992). Embora as diferenças entre sexos possam ser explicadas pelo efeito dos hormônios sexuais sobre o metabolismo da homocisteína (BOERS et al., 1983), elas podem estar relacionadas com valores mais elevados de creatinina ou a uma massa muscular maior dos homens em relação às mulheres (WU et al., 1994).

Neste estudo, em concordância com a literatura, observou-se que o sexo feminino apresentou níveis de homocisteína mais baixos que no sexo masculino.

2.3. RAÇA

MC MARTIN et al.(1995) examinaram os efeitos da raça e do sexo nas concentrações de homocisteína em pacientes com doença vascular. Eles demonstraram que homens brancos apresentaram os níveis mais elevados (14 μ mol/l), os quais foram significativamente mais elevados do que aqueles em mulheres brancas (8,5 μ mol/l), homens negros (10,4 μ mol/l) e mulheres negras (10,0 μ mol/l). Embora esse estudo tenha incluído apenas

um pequeno número de pacientes, estes dados sugerem uma possível diferença na prevalência entre raças.

Na presente pesquisa, a grande maioria dos pacientes nos **Grupos Controle e DAC** é da raça branca. Havia apenas 3 pacientes da raça negra no **Grupo Controle**, e 2 da raça amarela e 4 da negra no **Grupo DAC**. Portanto, a população dos dois grupos é bastante homogênea com relação à raça, não podendo ser observada diferença neste aspecto. As concentrações de homocisteína nesta população estudada não foram influenciadas pela raça.

2.4. HIPERTENSÃO ARTERIAL

ALDERMAN (1995) escreveu que há uma associação forte, consistente, graduada e independente entre a pressão arterial e a incidência de acidente vascular cerebral e ataque cardíaco. Porém nem todos que experimentam um evento cardiovascular têm uma pressão elevada, e tampouco a pressão arterial é sempre normal naqueles que não o têm. Apesar de as pressões maiores se associarem a mais eventos, nenhum limiar distingue aqueles que experimentarão daqueles que não experimentarão um evento de doença cardiovascular.

Neste estudo não houve diferença significativa entre os **Grupos Controle e DAC** com relação à hipertensão arterial. Trinta e oito por cento dos pacientes sem doença arterial coronariana e 33% dos pacientes com coronariopatia eram hipertensos. Semelhante à maioria dos estudos (BRATTSTRÖM et al., 1984; MURPHY-CHUTORIAN et al., 1985; ARAKI et al., 1989; TAYLOR JR. et al., 1991; GENEST JR. et al., 1991; BRATTSTRÖM et al., 1992; PANCHARUNITI et al., 1994), não houve correlação entre a pressão arterial e a concentração de homocisteína.

Por outro lado, apenas MALINOW et al.(1989), estudando pacientes com doença arterial periférica, demonstraram que 77% dos pacientes portadores de concentrações elevadas de homocisteína eram hipertensos em comparação com 40% dos indivíduos com valores normais.

2.5. TABAGISMO

Evidências epidemiológicas apóiam a conclusão de que o tabagismo é uma causa de doença cardiovascular (RIGOTTI & PASTERNAK, 1996). Uma forte e consistente relação dose-resposta foi demonstrada entre a

DAC e a duração e intensidade do tabagismo em numerosos estudos epidemiológicos de observação conduzidos em muitas nações (WILLETT et al., 1987; US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 1990; JONAS et al., 1992; DOLL et al., 1994).

Talvez pelo fato de neste estudo não terem sido analisadas a duração, nem a intensidade do tabagismo, não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao hábito de fumar entre os pacientes do **Grupo Controle** e **DAC**. Por outro lado, a população estudada mostrou-se homogênea com relação a este fator de risco.

Semelhante ao estudo realizado por MURPHY-CHUTORIAN et al. (1985), o presente trabalho não mostrou correlação da homocisteína e hábito de fumar com a doença arterial coronariana. Outros trabalhos (BRATTSTRÖM et al., 1984; ARAKI et al., 1989; BRATTSTRÖM et al., 1992) também não mostraram esta correlação com doença vascular cerebral e periférica. Porém, nos trabalhos realizados por BERGMARK et al. (1993) e GLUECK et al. (1995), esta correlação foi positiva em pacientes com doença vascular periférica.

2.6. ATIVIDADE FÍSICA

Os efeitos do exercício sobre os fatores de risco coronariano são multifatoriais, e é provável que o processo aterosclerótico seja afetado através de um efeito positivo sobre certos fatores de risco coronarianos, assim como através de outros mecanismos mais diretos (FLETCHER, 1996).

HAMBRECHT et al. (1993), analisando o efeito dos diferentes níveis de atividade física durante lazer, tanto em condicionamento físico quanto na progressão das lesões ateroscleróticas coronarianas, em indivíduos não selecionados com **DAC** diagnosticada por angiografia com processamento digital, concluíram que cargas de trabalho de 1533 ± 122 Kcal/semana são necessárias para reduzir a progressão das lesões da **DAC**. A regressão da doença coronariana só foi observada em indivíduos que gastam uma média de 2200 Kcal/semana na atividade física de lazer, atingindo aproximadamente 5 a 6 horas por semana de exercício regular.

Este nível de atividade física não foi observado em nenhum dos pacientes da presente população. Somente 8 pacientes do **Grupo Controle** e 12 do **Grupo DAC** praticavam atividade física regularmente. Observa-se que esta população é constituída de pessoas, na sua grande maioria, com vida sedentária. Não houve, portanto, diferença significativa entre os dois grupos estudados.

Na revisão da literatura realizada, não encontramos nenhum estudo relacionando níveis plasmáticos de homocisteína com atividade física. No presente estudo não houve correlação entre estes dois fatores.

2.7. HISTÓRIA FAMILIAR DE CORONARIOPATIA

Como já relatado anteriormente, os fatores genéticos são importantes na gênese da hiperhomocisteinemia. Porém, estudos iniciais falharam em demonstrar que heterozigotos obrigatórios para deficiência da cistationina β -sintetase apresentavam risco aumentado para doença vascular (MUDD et al., 1981; MUDD et al., 1982). Entretanto, estudos subseqüentes sobre esta questão, usando o teste de tolerância da metionina e ensaios enzimáticos de culturas de fibroblastos, têm sugerido que heterozigose para deficiência da cistationina β -sintetase ocorre em até 32% dos casos com doença vascular precoce (MC CULLY, 1996).

A frequência do alelo da metilenotetrahidrofolato-redutase termolábil tem sido estimada ser tão alta quanto 38% nos franco-canadenses (FROSST et al., 1995).

Nesta pesquisa não houve correlação estatisticamente significativa entre o **Grupo Controle** e **DAC** com relação a antecedente de doença coronariana na família.

Entre os 14 pacientes do **Grupo DAC** com níveis de homocisteína maiores que 15 $\mu\text{mol/l}$, 7 deles apresentavam antecedente de doença coronariana na família; entre os 6 do **Grupo Controle**, 3 pacientes tinham história familiar de coronariopatia, não havendo diferença estatisticamente significativa.

2.8. COLESTEROL, HDL COLESTEROL, LDL COLESTEROL e TRIGLICÉRIDES.

Dados anatomopatológicos e de investigações experimentais, clínicas e epidemiológicas demonstraram a relação entre as dislipidemias, em particular a hipercolesterolemia, e a doença arterial coronariana (FORTI & DIAMENT, 1996).

Em concordância com a literatura observamos, no presente estudo, que os pacientes com doença arterial coronariana apresentavam níveis de colesterol e triglicérides mais altos que os do **Grupo Controle**, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

Esta diferença tornou-se mais evidente quando separamos os pacientes com lesões críticas (**Grupo DAC II**), e os comparamos com o **Grupo Controle** e **Grupo DAC I**. Este grupo, apesar de ter apenas 15 pacientes, teve um comportamento semelhante ao **Grupo Controle**.

Nível sérico de LDL colesterol elevado guarda estreita relação com a aterogênese acelerada (NOVAZZI & MARTINEZ, 1994). No entanto, alguns pacientes desenvolvem esta doença, mesmo com níveis normais daquela lipoproteína e colesterol (MC CULLY, 1990).

Na presente pesquisa, o LDL colesterol não apresentou diferença significativa entre os grupos estudados, com exceção quando foram comparados os **Grupos DAC I e DAC II**. Possivelmente estes resultados são devidos ao fato de que os pacientes do Grupo Controle apresentavam uma média superior ao nível desejado para esta lipoproteína. Entretanto, segundo MC CULLY (1996), para a formação do complexo LDL-Homocisteína tiolactona, na patogênese da aterosclerose, não são necessários níveis elevados de LDL colesterol.

O HDL colesterol foi significativamente menor no **Grupo DAC**. Em diversos estudos populacionais o nível baixo de HDL-c parece ser fator de risco mais significante que a própria elevação do LDL-c (ATGER et al., 1995).

Semelhante a vários estudos em pacientes com doença arterial coronariana (MURPHY-CHUTORIAN et al., 1985; BOUSHEY et al., 1995; GRAHAM et al., 1997), não observamos correlação do colesterol com a homocisteína plasmática. Outros estudos (BRATTSTRÖM et al., 1984; MALINOW et al., 1989; BRATTSTRÖM et al., 1992) também não encontraram relação entre colesterol e homocisteína em pacientes com doença arterial periférica e cerebrovascular.

Em um estudo de MÖLGAARD et al. (1992), a homocisteína plasmática apresentou correlação com os níveis do LDL colesterol e da apolipoproteína B, porém essas relações não puderam ser confirmadas através da análise de regressão linear múltipla.

KANG et al. (1986) demonstraram uma correlação entre a homocisteína plasmática e o colesterol em pacientes nos quais o nível de colesterol encontrava-se na faixa da normalidade, e WU et al. (1994) mostraram uma correlação com o LDL colesterol.

2.9. Lp(a)

Os conhecimentos atuais sobre Lp(a) sugerem que esta partícula poderia ser um elo entre as hipóteses lipídica e trombogênica da

aterogênese, ressaltando-se ainda que ela tem sido encontrada de forma intacta em placas ateroscleróticas (GIANNINI et al., 1994).

Tem sido observada associação positiva entre incidência de doença arterial coronariana e níveis plasmáticos elevados de Lp(a). Na presente pesquisa a média dos níveis plasmáticos de Lp(a) foi maior no grupo patológico, porém não se observou diferença significativa entre os **Grupos Controle e DAC**.

O risco para **DAC** com aumento da Lp(a) é potencializado pela elevação do LDL colesterol; algumas evidências recentes sugerem que a Lp(a) pode deixar de ser um fator de risco quando as concentrações de LDL colesterol forem suficientemente baixas (MAHER et al., 1995). Esta relação entre a Lp(a) e o LDL colesterol pode ter sido um dos fatores que motivou, no presente estudo, a falta de diferença significativa entre os **Grupos DAC e Controle** para estas duas variáveis.

Não houve, também, correlação dos níveis plasmáticos de homocisteína com Lp(a). TONSTAD et al. (1996) estudaram 381 meninas e 375 meninos com idade entre 8 e 12 anos e história familiar de morte precoce. Quarenta e duas crianças que tinham pais, avós ou tios que morreram com idade inferior a 55 anos, tiveram níveis de homocisteína mais elevados que os do grupo controle, porém os níveis de Lp(a) foram semelhantes nos dois grupos. Explicaram que esta falha de correlação foi devida aos níveis de Lp(a) começarem a se elevar a partir dos 10 anos.

2.10. GLICOSE

Estudos epidemiológicos prospectivos têm demonstrado que a incidência de morbidade e mortalidade por doença arterial coronariana em indivíduos diabéticos é cerca de duas a três vezes maior do que a observada na população em geral (STAMLER et al., 1993).

Na população estudada havia 7 pacientes diabéticos no **Grupo Controle** e 17 no **Grupo DAC**, sendo que houve diferença significativa entre a média de glicemia do **Grupos Controle e DAC**. Estes achados são concordantes com a literatura, já que o diabetes melito confere maior risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana.

Nesta pesquisa não encontramos correlação da glicose sangüínea com a hiperhomocisteinemia, semelhante a diversos estudos da literatura (MURPHY-CHUTORIAN et al., 1985; MALINOW et al., 1989; COULL et al., 1990; MÖLGAARD et al., 1992; BRATTSTRÖM et al., 1992; PANCHARUNITI et al., 1994).

2.11. APOLIPOPROTEÍNAS AI, AII, B e E

As apolipoproteínas são proteínas que fazem parte da estrutura das lipoproteínas desempenhando diversas funções no metabolismo lipoprotéico. São reunidas em grupos e cada um deles recebe uma designação alfabética, introduzida por Alaupovic em 1971. Contribuem para a solubilização e estabilização dos lípidos (colesterol esterificado e triglicérides), atuam como moduladores de determinadas enzimas e interagem com receptores celulares específicos (THOMPSON, 1989).

Embora ainda não como consenso geral, as apolipoproteínas também estão sendo consideradas como fatores de risco (KWITEROVICH JR. & SNIDERMAN, 1983; WALLACE & ANDERSON, 1987; SNIDERMAN & SILBERBERG, 1990; BACHORIK et al., 1994). Inúmeros trabalhos têm demonstrado a forte associação do aumento da apolipoproteína B e diminuição das apolipoproteínas AI com maior incidência de doença cardiovascular (WILLIAMS et al., 1988), sendo descrita sua correlação com o grau de severidade da doença coronariana (FAGER et al., 1980; RIENSEN et al., 1980).

Estas correlações das apolipoproteínas com a doença arterial coronariana também foram observadas no presente trabalho. Os valores da apolipoproteína AI foram maiores no **Grupo Controle** que no **Grupo DAC** e esta diferença foi estatisticamente significativa. Esta correlação inversa também se mostrou evidente, quando se comparou o **Grupo DAC II** (pacientes com lesões críticas) com o **Grupo Controle**, demonstrando assim, ter uma relação com o grau de severidade.

A apolipoproteína AII não teve diferença significativa na comparação entre os **Grupos Controle** e **DAC**, porém observou-se uma diferença significativa quando comparados os pacientes com lesões coronarianas graves (**DAC II**) com os do **Grupo Controle**.

GOTTO (1995) considera que níveis de apolipoproteína B serão no futuro um critério de risco superior ao aumento do LDL colesterol, porque no nível de apolipoproteína B estão incluídas IDL e VLDL, assim como LDL densa e pequena, e, mesmo com níveis de LDL colesterol relativamente baixos, pode haver aterogênese.

Corroborando estas considerações, a presente pesquisa não mostrou correlação significativa do LDL colesterol nos **Grupos Controle** e **DAC**, porém a apolipoproteína B mostrou diferença bastante significativa entre estes grupos, principalmente entre os **Grupos DAC II** e **Controle**. Houve também uma diferença significativa entre os **Grupos DAC I** e **DAC II**, mostrando talvez a maior sensibilidade desta apolipoproteína em relação ao

LDL colesterol, já que o **Grupo DAC I** comportou-se como o **Grupo Controle**.

A apolipoproteína E não mostrou diferença significativa entre os grupos estudados. Esta apolipoproteína tem sido investigada principalmente em estudos experimentais, com ratos modificados geneticamente (homozigóticos deficientes para Apo E), os quais desenvolvem estrias gordurosas, com adesão de linfócitos e monócitos, progredindo precocemente para lesões avançadas. A Apo E tem tido pouca investigação em bases clínicas (ZHANG et al., 1994).

Neste estudo não observamos correlações dos níveis de homocisteína com os diversos tipos de apolipoproteínas. Na literatura, apenas MÖLGAARD et al. (1992) relataram correlação positiva com apolipoproteína B, porém esta relação não pode ser confirmada através da análise de regressão linear múltipla.

2.12. FIBRINOGENIO

Nos últimos anos, vários estudos têm apontado para a associação entre componentes do sistema hemostático e aterosclerose (RABELO et al., 1996). Entre estes componentes, o fibrinogênio é o merecedor de maior destaque.

Tem sido demonstrado, tanto em estudos de caso-controle como de coorte (STEFANIK et al., 1995), que a elevação de seus níveis mantém uma correlação positiva com o desenvolvimento da doença coronariana.

O ECAT (*European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities*) ANGINA PECTORIS STUDY GROUP (1993) só constatou relação entre extensão da aterosclerose e níveis de fibrinogênio quando o parâmetro foi o número de coronárias com oclusão total.

No presente trabalho não encontramos correlação significativa entre os níveis de fibrinogênio nos **Grupos Controle e DAC**, e nem quando separamos os 39 pacientes com pelo menos uma oclusão total na árvore coronariana.

Ao contrário do estudo realizado por VON ECKARDSTEIN et al. (1994), não achamos correlação dos níveis de homocisteína com fibrinogênio em pacientes com doença arterial coronariana.

2.13. HOMOCISTEÍNA

Apesar dos consideráveis avanços no entendimento das causas da doença cardiovascular, os fatores de risco estabelecidos como a hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade, sedentarismo, história familiar de coronariopatia, sexo masculino, tabagismo e hipercolesterolemia não explicam na sua totalidade a ocorrência desta doença.

Na presente pesquisa, os níveis de homocisteína no **Grupo DAC** foram significativamente maiores que no **Grupo Controle**. Observou-se também que os pacientes com lesões coronarianas mais graves (**Grupo DAC II**) apresentavam níveis de homocisteína mais elevados, assim como os multiarteriais e com lesões do tipo B₂, denotando assim uma certa correlação com a gravidade da doença arterial.

Quando os pacientes foram separados por sexo, não se observou correlação dos níveis plasmáticos de homocisteína nos homens e nas mulheres dentro de cada grupo (**Controle** e **DAC**) e nem entre eles. Desta forma demonstrou-se que na presente população não houve influência do sexo sobre os níveis plasmáticos de homocisteína nos diferentes grupos.

Tem sido observada gravidade aumentada da doença da carótida com níveis elevados de homocisteína (MALINOW et al., 1993; SELHUB et al., 1995), porém são conflitantes os resultados sobre a relação entre a gravidade da doença coronariana e as concentrações de homocisteína. KANG et al. (1986) não relataram correlação entre as concentrações de homocisteína e os escores de gravidade de Gensini para doença coronariana. No entanto, UBBINK et al. (1991) demonstraram uma correlação entre os níveis de homocisteína e o número de artérias coronárias ocluídas, em concordância com os achados do presente estudo. MAYER et al. (1995), utilizando o ultrassom intravascular, observaram menor placa intra-coronária em segmentos “normais” de referência em pacientes submetidos a intervenções coronárias, com a homocisteína plasmática < 11 µmol/l, em comparação com os indivíduos portadores de concentrações mais elevadas. Além do mais, os pacientes portadores de concentrações mais baixas de homocisteína apresentaram número mais baixo de evoluções clínicas adversas após intervenção coronária.

Nesta pesquisa, os pacientes com lesões do tipo B₂ tiveram níveis de homocisteína mais elevados, com diferença estatisticamente significativa em relação ao **Grupo Controle**. Os pacientes com lesões do tipo C foram os que tiveram a segunda média mais elevada, porém a diferença em relação ao **Grupo Controle** não foi significativa. Tais resultados nos levam a acreditar que possa haver relação dos níveis plasmáticos de homocisteína com a gravidade da doença coronariana e com as lesões mais complexas.

No levantamento bibliográfico realizado para esta pesquisa, não se encontrou qualquer estudo comparando os níveis de homocisteína com os tipos de lesões coronarianas propostas pela FORÇA TAREFA e modificados por ELLIS et al. (1990).

Estes níveis mais elevados de homocisteína plasmática nos pacientes com doença arterial coronariana, tanto nos homens como nas mulheres, são concordantes com o estudo realizado em 19 centros de 9 países Europeus (GRAHAM et al., 1997). Outros estudos (KANG et al., 1986; ISRAELSSON et al., 1988; MALINOW et al., 1990; GENEST JR. et al., 1991; GENEST JR. & MALINOW, 1992) também observaram esta correlação da homocisteína plasmática com a doença arterial coronariana.

Considerando o nível de $15\mu\text{mol/l}$ de homocisteína plasmática como o limite superior da normalidade, observamos que 14% dos pacientes com doença arterial coronariana apresentavam níveis elevados. Adotando o 90^o percentil do **Grupo Controle**, esta porcentagem sobe para 21%. Tais resultados são concordantes com a literatura, pois GRAHAM et al. (1997), adotando o 95^o percentil, encontraram 16%. Em outro estudo ROBINSON et al. (1995), usando o 80^o percentil, encontraram porcentagens tão altas quanto 45% nos homens, 56% nas mulheres e 58% nos idosos. GLUECK et al. (1995) estudaram 482 pacientes com hiperlipidemia e encontraram 18 pacientes (3,7%) com níveis de homocisteína $\geq 16,2\mu\text{mol/l}$.

Pelos vários estudos publicados na literatura e já citados na presente pesquisa, envolvendo milhares de pacientes, pode-se concluir que a associação de pequenas elevações de homocisteína plasmática com doença cardiovascular é um fenômeno freqüente, e não apenas um raro erro inato do metabolismo da homocisteína. Este fato pode ser devido principalmente a duas situações: (1) as enzimas que metabolizam a homocisteína são dependentes, para sua atividade, de três nutrientes: folato, vitamina B₁₂ e vitamina B₆, os quais podem estar deficientes, assim propiciando elevações dos níveis de homocisteína; (2) as enzimas são também foco de variantes genéticas anormais, que têm se mostrado bastante comuns nas populações estudadas.

Estudos em populações aparentemente normais mostram uma correlação inversa significativa entre a ingestão de folato na dieta e homocisteína plasmática (SELHUB et al., 1993). Tanto a deficiência de folato como de vitamina B₁₂ são comuns, particularmente em indivíduos idosos, e estão associados com homocisteína plasmática elevada (JOOSTEN et al., 1993). Uma recente revisão feita por SAUBERLICK (1995), com base em inquéritos nutricionais nos Estados Unidos, concluiu que enquanto uma deficiência aumentada de folato em grau tal que causaria anemia ocorre em menos de 10% da população, uma redução suficiente

para causar níveis elevados de homocisteína pode ser muito comum. A elevação dos níveis homocisteína plasmática devido à deficiência de vitamina B₆ parece ser menos comum, mas tem sido relatada (SELHUB et al., 1993; JOOSTEN et al., 1993).

As mutações na enzima 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase, enquanto eram extremamente raras, causavam complicações clínicas de ateromas e morte prematura (MUDD et al., 1972). Mais recentemente, tem sido demonstrado haver uma variante, bastante comum, que codifica para uma forma instável desta enzima. A prevalência de homozigose (+/+), heterozigose (+/-) ou normalidade (-/-) para esta enzima tem sido relatada em diferentes populações, respectivamente nas seguintes porcentagens: franco-canadense 12%, 51%, 37% (FROSST et al., 1995); irlandeses 6%, 43%, 51% (WHITEHEAD et al., 1995); alemães 5%, 42%, 53% (VAN DER PUTT et al., 1995); italianos 16% (-) (-) (DE FRANCHIS et al., 1995) e nos norte-americanos 5%, 33%, 62% (OU CY et al., 1995). Portanto, na maioria das comunidades 5 a 16% terão duas cópias do gene anormal, enquanto freqüentemente metade da população total terá pelo menos uma cópia. A questão é: ser homozigoto ou mesmo heterozigoto para esta enzima produz elevação da homocisteína plasmática, e por sua vez torna-se um gene candidato a fator de risco para doença cardiovascular? Estudos prévios demonstraram que esta variante genética é caracterizada por uma forma termolábil da enzima nos linfócitos e acharam que ela está associada com hiperhomocisteinemia moderada (KANG et al., 1991). Em um estudo com 207 pacientes, VAN DER PUTT et al. (1995) encontraram uma diferença estatisticamente significativa na homocisteína plasmática em 10 indivíduos homozigotos comparados a 86 heterozigotos e 111 indivíduos normais. KANG et al. (1993) mostraram que a forma termolábil desta enzima era um fator de risco para doença cardiovascular. Um extenso estudo feito por HARMON et al. (1996) mostrou também uma diferença significativa na incidência de doença cardiovascular entre aqueles homozigotos para mutação, comparados com os heterozigotos ou sem a variante.

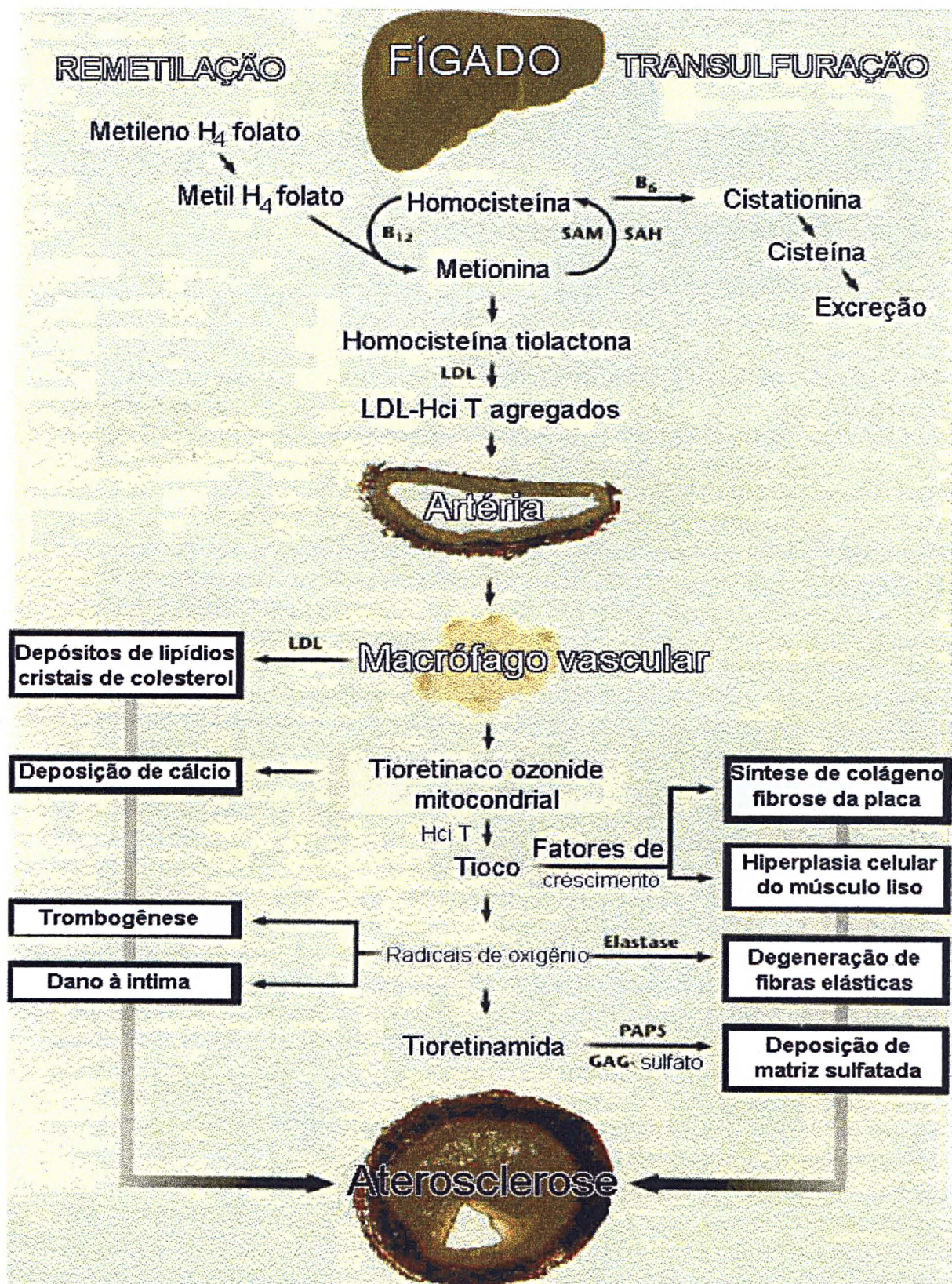
JACQUES et al. (1996) observaram que nos homozigotos para a variante, a homocisteína somente era elevada em indivíduos cujos níveis de folato sérico estavam abaixo do valor médio. Naqueles com níveis de folato sérico mais altos, os níveis de homocisteína não variaram significativamente entre os 3 genótipos. Isto sugeriria que ter duas cópias anormais deste gene (homozigoto) elevaria a homocisteína plasmática e o risco para doença cardiovascular, somente naqueles pacientes com níveis de folato baixo.

A importante questão de como um aminoácido contendo enxofre, a homocisteína, afeta os processos bioquímicos das células e tecidos das paredes arteriais para produzir placas ateroscleróticas, é ainda hoje um campo ativo de investigação. Estudos iniciais com culturas celulares obtidas de crianças com homocistinúria, ou cobaias deficientes de vitamina C, descobriram uma nova via bioquímica pela qual o átomo de enxofre da homocisteína tiolactona é oxidado e convertido a fosfoadenosina fosfosulfato, a coenzima que forma as glicosaminoglicanas sulfatadas das placas ateroscleróticas (MC CULLY & RAGSDALE, 1970). Outros experimentos com culturas de células de músculo liso e do endotélio envolveram a homocisteína na formação de peróxido de hidrogênio e no controle do crescimento celular, por efeitos sobre o fator de crescimento semelhante à insulina (CLOPATH et al., 1976), fator de crescimento derivado das plaquetas e formação de ciclina, levando a degeneração endotelial e hiperplasia das células musculares lisas das placas ateroscleróticas (MC CULLY, 1996). Em animais hiperhomocisteinêmicos, a ativação da elastase da célula aórtica explica a degeneração característica da elastina em placas ateroscleróticas (MC CULLY, 1996).

A homocisteína também é trombogênica, aumentando a formação de tromboxane, incrementando a ligação da lipoproteína(a), fibrina, antagonizando óxido nítrico, incrementando agregação plaquetária no sítio de dano íntimo, inibindo a proteína C e trombomodulina e ativando o fator XII (MC CULLY, 1996). Através destes diferentes estudos, os principais processos celulares e fisiopatológicos pelos quais a homocisteína promove aterogênese foram delineados (Figura- 10). Devido aos fatores dietéticos, genéticos, tóxicos ou hormonais, há uma diminuição na remetilação ou transsulfuração da homocisteína levando a uma produção aumentada de homocisteína tiolactona a partir da metionina. Homocisteína tiolactona em excesso se liga à LDL e forma os agregados que são transportados no sangue e fagocitados pelos macrófagos vasculares na íntima arterial formando as células espumosas. Estas células liberam lipídios e colesterol, formando placas fibrolipídicas. A homocisteína tiolactona é também liberada das células espumosas e facilita a conversão dos tioretinaco ozonide das mitocôndrias em tiocos, resultando na hiperplasia e fibrose das células musculares lisas. A conseqüente produção aumentada de radicais de oxigênio causa dano intimal, oxida tioretinamida para sulfato de glicosaminoglicanas, ativa elastase, incita a trombogênese, e aumenta o depósito de cálcio, formando a característica patológica da placa aterosclerótica.

FIGURA 10- Patogênese da Aterosclerose (MC CULLY, 1996)

ABREVIACÕES: B12- Cobalamina; B6- Piridoxal fosfato; SAM- S.adenosil metionina; SAH- S.adenosil Homocisteína; LDL- lipoproteína de baixa densidade; HciT- Homocisteína tiolactona; PAPS- fosfoadenosina fosfosulfato; GAG- glicosaminaglicanas.



Uma outra questão importante referente aos efeitos da homocisteína no metabolismo oxidativo foi levantada investigando derivados antineoplásticos sintéticos da homocisteína tiolactona. Os resultados destes estudos levaram a uma nova teoria da participação dos derivados sintéticos, tioretinamida, tioretinaco e tioco, na fosforilação oxidativa e no controle do crescimento celular (MC CULLY, 1993; MC CULLY, 1994). Sabe-se que distúrbios no metabolismo oxidativo há longo tempo estão associados com aterogênese, e estudos ultra-estruturais em animais implicam a mitocôndria como um sítio primário para a indução da aterogênese pela homocisteína (MC CULLY, 1996). Anormalidades mitocondriais similares são observadas no fígado em todos os tipos de homocistinúria humana. Esses estudos reforçam a visão teórica que distúrbios na fosforilação oxidativa, catalisados pelo tioretinaco ozonide, são causados por ação da homocisteína na função mitocondrial (MC CULLY, 1993; MC CULLY, 1994). A perda presumida de sítios ativos para o metabolismo oxidativo pela conversão do tioretinaco ozonide em tioco, pela homocisteína tiolactona, é responsável não somente pelo acúmulo de radicais de oxigênio intracelulares e seus muitos efeitos na função celular, mas também explica a síntese aumentada de triglicérides e colesterol, que é característica da aterogênese. Finalmente, colestano triol, um oxiesterol altamente aterogênico, tem efeitos sobre a ultra-estrutura mitocondrial que são idênticos aos da homocisteína.

Esta teoria da aterosclerose causada pela homocisteína foi primeiramente proposta por MC CULLY & WILSON (1975), e por si só pode explicar o porquê da homocisteína estar sendo considerada como um fator de risco, como observado no presente trabalho. Outros estudos (CLARKE et al., 1991; VON ECKARDSTEIN et al., 1994; GRAHAM et al., 1997) concluíram que a homocisteína é um fator de risco independente para a doença arterial coronariana.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

1. Pacientes com doença arterial coronariana apresentam níveis de homocisteína plasmática mais elevados do que indivíduos sem esta doença, indicando comportar-se como um fator de risco para aterosclerose coronariana.
2. A homocisteína plasmática não apresenta correlação com outros fatores de risco para aterosclerose, como: hipertensão arterial, diabetes melito, tabagismo, sedentarismo, história familiar de coronariopatia, colesterol, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicérides, apolipoproteínas AI, AII, B e E, Lp(a) e fibrinogênio.
3. O sexo feminino apresenta níveis de homocisteína plasmática menores que o sexo masculino.
4. Fatores de risco como diabetes melito, colesterol, triglicérides, HDL colesterol baixo e apolipoproteínas AI e B também apresentam associação com doença arterial coronariana.

ANEXOS

ANEXO 1 – PROTOCOLO INDIVIDUAL

Associação entre concentração de homocisteína plasmática e doença arterial coronariana.

Paciente n. _____ Cat.n. _____ Data: _____

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Raça: _____ P.A.: _____ Peso: _____

Endereço: _____ Fone: _____

Tabagismo: Sim []

Não []

Hipertensão em tratamento: Sim [] Não []

Medicação em uso: _____

Atividade física: Sim [] Não []

Qual? _____

Quantas vezes/semana: _____

História familiar de coronariopatia: Sim []

Não []

Laboratório:

- Homocisteína: _____ - Apolipoproteína AI: _____

- Colesterol: _____ - Apolipoproteína AII: _____

- HDL: _____ - Apolipoproteína B: _____

- LDL: _____ - Apolipoproteína E: _____

- Triglicérides: _____ - Lp(a): _____

- Glicemia: _____ - Fibrinogênio: _____

Resultado da cinecoronariografia: _____

ANEXO 2 – CLASSIFICAÇÃO DE LESÃO CORONARIANA POR TIPO A, B E C.

LESÃO TIPO A:

- discreta (< 10 mm de comprimento);
- concêntrica;
- fácil acesso;
- segmento não angulado < 45°;
- contornos regulares;
- sem ou com pouca calcificação;
- lesão de grau menor que 100%;
- não localizada em óstio;
- sem evidência de tronco;
- ausência de trombo;

LESÃO TIPO B:

- segmentar (10 a 20 mm de comprimento);
- excêntrica;
- segmento proximal com moderada tortuosidade;
- segmento moderadamente angulado > 45°, < 90°;
- contorno irregular;
- calcificação leve a moderada;
- localização em óstio;
- lesão em bifurcação que requer duplo fio guia;
- presença de trombo;

LESÃO TIPO C:

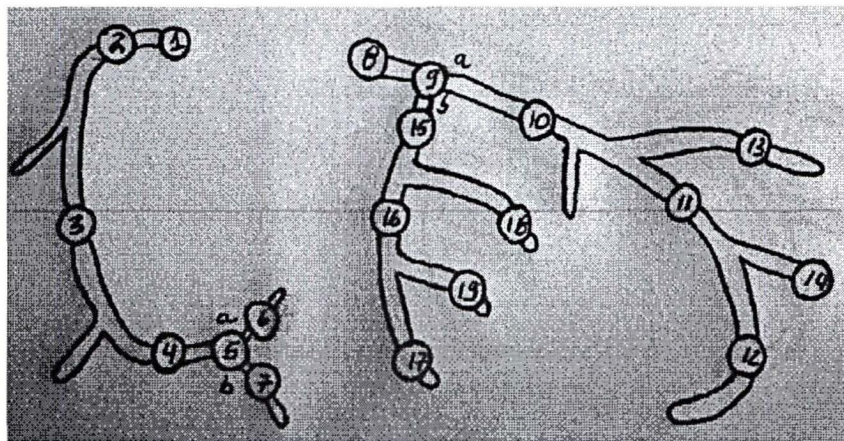
- lesão difusa (> 2cm de comprimento);
- segmento proximal com grande tortuosidade;
- segmento extremamente angulado > 90°;
- oclusão total > 3 meses;
- tronco sem proteção;

MODIFICAÇÃO DESTA CLASSIFICAÇÃO

Lesão do tipo B2 se refere à presença de duas características do tipo B na mesma lesão.

ANEXO 3 – ANÁLISE DA ÁRVORE CORONARIANA

N^o: _____ Nome: _____ Data: _____ Cat. _____

[illegible]

Dominância:

Ventrículo Esquero: _____

Circulação colateral: _____

Cirurgia prévia: _____

IAM Prévio: _____

ANEXO 4 – Banco de dados

Abreviações:

Nº	- número do paciente
Pac.	- iniciais do nome do paciente
Tab.	- tabagismo
HA	- hipertensão arterial
A.F.	- atividade física
H.F.c	- história familiar de coronariopatia
Hom.	- homocisteína
Col	- colesterol
HDL	- HDL colesterol
LDL	- LDL colesterol
Trig.	- triglicérides
Glic.	- glicose
ApoAI	- apolipoproteína A1
ApoAII	- apolipoproteína AII
ApoB	- apolipoproteína B
ApoE	- apolipoproteína E
Lpa	- lipoproteína(a)
Fibr.	- fibrinogênio
C.	- cinecoronariografia
M	- masculino
F	- feminino
B	- branca
N	- não
S	- sim

TRABALHO DE HOMOCISTEÍNA - RELATÓRIO DOS PACIENTES

[illegible]

Nº	Pac.	Idade	Sexo	Raça	Tab.	HA	A.F.	H.F. C.	Hom.	Col. mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	Trig. mg/dl	Glic. mg/dl	ApoA I	ApoA II	ApoB	ApoE	Lpa	Fibr.	C.
029	EC	46a	M	B	S	S	N	N	4,25	248	54	101	465	86	130,3	31,69	99,8	12,96	48,7	308	N
030	ALS	41a	M	N	S	S	N	S	8,47	216	32	129	277	104	112,3	33,75	141,7	3,53	24,3	196	N
031	AL	51a	M	B	S	N	N	N	8,12	165	35	120	84	81	102,5	22,57	103,6	2,66	75,1	198	N
032	RPC	49a	M	B	N	S	S	S	8,24	181	51	98	167	139	193,1	41,67	109,1	3,85	<11,3	214	P
033	AMP	34a	F	B	N	S	N	N	7,81	231	74	145	59	89	198	40,67	129,3	5,48	18,9	197	N
034	FFO	54a	F	B	N	N	N	N	9,01	220	46	155	95	89	147,2	29,73	133,4	4,83	<11,3	308	N
035	AAO	45a	F	B	N	N	N	N	3,29	250	32	176	211	105	161,5	34,32	174,6	3,96	43,6	275	N
036	MLS	53a	F	B	N	S	N	S	3,45	332	50	231	256	109	179,7	43,96	227,5	7,11	129,2	198	N
037	IKS	42a	M	B	S	S	N	S	4,26	308	63	200	229	118	223,1	54,74	215,1	6,83	12,1	304	P
038	EOM	50a	F	B	N	N	N	N	4,59	259	50	183	127	104	171,3	44,08	163,3	5,91	119,3	265	N
039	CMT	48a	F	B	N	N	N	S	2,54	224	52	141	152	100	185,9	32,06	130	4,74	<11,3	308	N
040	JAS	53a	F	B	N	S	N	N	4,80	298	41	223	170	103	165,8	34,06	182,3	6,02	<11,3	326	N
041	NS	47a	M	B	N	N	S	S	4,84	185	41	129	140	150	138	29	121,8	3,37	42,9	209	P
042	JMS	45a	M	B	S	S	N	S	3,04	257	50	169	187	85	151,3	41,67	156,1	4,44	106,5	195	N
043	DN	55a	F	N	S	S	N	S	2,73	180	41	106	164	258	159,9	27,41	110,8	4,65	25,5	306	N
044	AG	45a	F	B	S	N	N	S	5,30	281	36	203	207	95	120,3	25,83	170,9	3,42	<11,3	209	P
045																					
046	ZRF	39a	F	N	N	S	N	N	8,51	249	50	166	114	120	163	36,66	120,8	7,07	>181	235	N
047	JS	30a	M	B	S	N	N	N	8,50	180	36	120	122	92	122,9	30,5	102,9	2,54	14,3	308	P
048	DQ	46a	M	B	S	N	N	N	14,44	191	33	70	467	120	135,8	34,75	119,7	6,39	46,1	206	N
049	ESJ	46a	M	B	N	N	N	N	9,14	550	28	---	2450	74	125,5	39,61	192,3	>18	<11,3	195	P
050	EPP	47a	M	B	S	S	N	S	8,45	278	56	170	261	104	160,5	37,69	147,5	5,5	<11,3	274	P
051	FS	54a	F	B	S	N	N	S	8,12	256	26	154	379	124	127,6	29,83	168,8	6,77	17,3	307	N
052	JM	49a	M	B	N	N	S	N	9,23	202	30	161	117	114	130	27,32	138,9	3,18	59,8	198	P
053	AER	43a	F	B	N	S	N	N	8,47	215	54	155	79	89	187	40,55	117,7	3,36	<11,3	306	N
054	LLK	37a	M	B	S	S	N	N	10,36	217	39	160	161	104	150	37,16	123,3	3,01	12,5	193	P
055	RPR	45a	M	B	N	S	N	S	10,92	265	26	129	549	108	148,6	33,97	155,3	6,1	18,1	275	P
056	LFL	51a	M	B	S	N	N	S	13,90	274	38	193	213	93	167	42,6	184	3,71	19,3	317	P
057	GSC	32a	F	B	N	N	N	N	7,11	179	42	108	150	90	165,4	33,86	113,4	4,51	<11,3	206	N
058	EMG	55a	F	B	N	S	N	N	10,92	268	27	206	115	84	153,3	36,73	167,3	3,93	41,5	317	N
059	JPA	46a	M	B	S	N	N	N	7,86	302	37	73	301	110	153,3	39,08	213,9	4,42	12,6	296	P

Nº	Pac.	Idade	Sexo	Raça	Tab.	HA	A.F.	H.F. C.	Hom.	Col. mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	Trig. mg/dl	Glic. mg/dl	Apo A1	Apo AII	ApoB	ApoE	Lpa	Fibr.	C.
060	OBF	46a	M	B	N	N	N	N	4,56	110	15	72	115	104	101,5	19,97	98,1	2,87	95,6	315	N
061	MS	44a	M	B	N	N	N	S	7,17	282	37	189	277	90	154,5	37,7	200,9	5,08	60,3	279	P
062	VW	41a	M	B	N	S	N	S	10,60	182	28	119	176	102	132,4	32,31	127,2	3,05	<11,3	308	P
063	RF	52a	M	B	N	N	N	N	8,14	149	44	94	41	79	136,7	28,38	78,2	1,91	<11,3	283	P
064	JOF	43a	M	B	S	N	N	N	8,70	197	42	108	234	125	161,2	38,24	104,1	3,2	15,1	306	P
065	TRL	47a	M	B	N	N	N	S	7,60	243	46	167	150	92	176,7	37,08	165,8	4,62	58,7	308	N
066	MEB	36a	F	B	N	N	N	N	6,20	160	43	90	133	88	146,1	32,03	92,6	2,98	<11,3	209	N
067	AB	55a	M	B	N	N	N	N	8,50	201	36	138	131	104	134,3	29,49	144,1	3,27	<11,3	197	P
068	ALS	47a	M	B	N	N	N	N	8,80	171	36	108	136	112	123,3	26,97	116,1	3,1	178,2	315	P
069	LG	49a	F	B	N	S	N	N	4,10	226	71	127	139	96	223	45,1	123,3	2,96	35,6	200	N
070	AAC	52a	F	N	S	S	N	S	5,40	248	50	168	148	221	185	45,06	161,6	2,9	21,5	327	P
071	NG	45a	F	B	S	N	N	N	6,04	283	46	204	453	96	154,9	36,04	174,9	4,86	>181	315	N
072	JMA	54a	M	B	N	N	N	S	6,60	257	50	169	187	85	162,8	35,14	201,2	3,63	>181	195	P
073	MS	48a	F	B	N	N	N	N	4,50	160	42	108	109	99	143,9	28,38	97,7	2,98	<11,3	193	N
074	LUD	40a	M	B	N	N	N	N	7,40	166	40	80	232	74	155,2	40,52	107,1	4,57	<11,3	279	P
075	MMS	35a	F	B	S	N	N	S	6,71	583	31	----	524	82	126,3	28,86	352,3	13,05	31,3	324	P
076	CS	54a	M	B	N	N	N	N	8,60	290	45	148	483	120	167,6	50,03	201,2	7,05	<11,3	297	P
077	ALM	35a	M	B	S	N	N	S	8,61	232	51	108	362	94	162,5	38,94	163,5	5,06	74,7	308	N
078	ABS	51a	M	B	S	N	N	N	7,80	167	50	98	84	102	161,9	32,73	96	3,34	11,8	306	P
079	NS	49a	F	B	S	S	N	N	25,50	205	42	146	83	101	142,6	24,79	152,7	3,12	22,8	207	P
080	MCC	38a	F	B	S	S	N	N	12,20	169	58	85	130	98	189,7	31,92	93,3	3,01	<11,3	230	N
081	CRO	46a	F	B	N	S	N	S	6,00	197	41	135	105	125	146,1	31,96	125,9	3,94	24	297	N
082	RSD	53a	F	B	S	N	N	S	4,40	221	59	127	175	94	192,7	37,19	131,8	3,63	<11,3	207	P
083	FW	28a	F	B	N	N	N	N	9,20	168	50	103	66	100	142,3	27,56	102,1	2,92	<11,3	375	N
084	MLC	52a	F	B	N	N	N	S	7,20	190	47	125	138	78	176,1	39,56	115,4	5,3	27,	197	N
085	VS	37a	M	B	N	S	N	S	17,50	222	36	162	80	86	159,6	30,1	164,8	3,3	17,6	273	P
086	JBR	51a	M	B	S	S	N	N	24,70	151	51	50	261	111	189,3	47,09	96,7	5,03	12,8	237	P
087	LR	50a	M	B	N	S	N	S	4,80	372	41	188	713	94	122,4	31,05	177,4	11,84	47,3	215	P
088	JRC	44a	M	N	N	N	N	S	6,20	253	18	153	411	167	66	19,6	182,8	8,35	166	320	P
089	MBM	55a	F	B	N	S	N	S	6,40	489	68	301	549	97	194,4	44,94	288,2	13,13	13,6	197	N
090	RBK	34a	F	B	N	N	N	N	4,20	192	52	119	201	81	169,9	49,91	109,1	3,05	52	308	N

Nº	Pac.	Idade	Sexo	Raça	Tab.	HA	A.F.	H.F. C.	Hom.	Col. mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	Trig. mg/dl	Glic. mg/dl	Apo A1	Apo A11	Apo B	Apo E	Lpa	Fibr.	C.
091	SD	41a	M	B	N	N	N	S	10,8	314	34	193	434	85	132,4	35,36	206,5	7,36	178,2	198	P
092	WVF	46a	M	B	S	N	N	N	15,7	285	30	164	458	80	131,8	35,21	192,5	6,79	21,8	232	P
093	MLS	53a	F	B	N	N	N	N	11,00	192	56	101	176	97	159	39,52	103,4	5,71	7,03	297	N
094	WA	40a	M	B	S	N	N	S	7,00	246	43	144	197	98	151,4	40,96	147,9	6,77	27,2	293	N
095	HL	54a	F	B	N	N	N	S	8,29	183	60	101	111	99	155,2	34,4	93,3	5,86	<11,3	309	N
096	OR	39a	M	B	S	N	N	N	3,88	252	32	176	222	109	84,2	17,59	204,9	7,85	>181	213	P
097	TAS	38a	F	B	N	N	N	N	5,28	176	33	115	141	95	107,4	30,7	127,6	11,25	13,6	273	P
098	RJ	49a	M	B	S	N	S	S	9,20	250	42	164	219	100	140,2	33,56	149,6	4,1	156,2	314	P
099	PNS	53a	M	B	N	N	N	S	6,50	243	41	173	145	117	142,5	32,38	153,4	4,67	<11,3	197	P
100	ME	40a	M	B	S	N	N	S	13,16	218	32	147	195	99	126,2	30,32	146,1	3,88	<11,3	215	P
101	CSY	40a	M	A	N	N	N	N	8,72	159	62	50	246	134	133,1	26,41	87,2	5,75	32,6	307	P
102																					
103	ACJ	47a	M	B	N	N	S	N	8,60	243	51	157	176	97	171,9	41,91	132,8	3,63	<11,3	197	N
104	GM	52a	F	B	S	N	N	N	8,70	289	37	167	456	117	161,8	35,11	156,6	7,23	<11,3	326	P
105	ACS	47a	M	B	S	N	N	S	7,61	213	37	126	250	110	142,5	34,23	128,1	4,22	60,6	321	P
106	TJ	36a	F	B	S	N	N	S	8,80	187	39	127	116	84	136,9	27,42	117,4	4,34	<11,3	273	N
107	RTS	42a	F	B	S	N	N	N	3,40	281	38	185	292	172	145,2	33,29	191,1	5,77	171,3	275	P
108	EJS	33a	M	B	S	N	N	N	6,40	268	68	187	101	99	204,9	44,74	156,9	3,51	71,5	233	N
109	JML	51a	M	B	S	N	N	N	4,20	208	61	130	82	97	196,4	33,46	115,9	3,83	<11,3	236	N
110	VTM	52a	F	B	S	N	N	N	4,50	197	64	118	82	100	185,2	29,43	106,9	4,24	<1,13	197	N
111	LSN	54a	F	B	N	N	N	N	6,40	263	41	184	191	86	152,7	41,59	154,8	5,23	110,5	315	N
112	FRF	51a	F	B	N	N	N	N	4,50	162	42	78	208	246	174,1	29,72	100,5	3,97	<11,3	236	N
113	IS	48a	M	B	N	N	N	S	7,60	237	30	140	334	83	107,4	22,77	174,4	6,11	22,9	293	N
114																					
115	SMN	53a	M	B	S	N	N	N	6,30	282	35	195	260	101	137,8	36,62	175,6	6,37	174,5	193	P
116	AO	51a	M	B	N	S	N	N	5,00	252	76	128	240	108	170,7	42,34	139,6	4,84	18,9	307	P
117	OG	47a	M	B	S	N	S	N	5,00	234	54	132	241	105	170,4	44,09	141,7	4,14	30	236	P
118	APB	50a	F	B	N	S	N	N	5,20	207	45	118	221	95	153,3	31,15	127,2	4,96	13,5	326	N
119	AD	42a	M	B	S	N	N	N	9,70	292	30	233	142	96	112,8	27,88	179,4	4,41	88,1	325	P
120	ARD	53a	M	B	N	N	S	S	3,25	250	60	159	154	92	194,8	39,03	151,6	3,24	127,4	323	P
121	UK	49a	F	B	N	N	N	N	6,14	239	92	137	89	103	208,6	35,25	115,3	5,36	36,4	307	N

Nº	Pac.	Idade	Sexo	Raça	Tab.	HA	A.F.	H.F.	Hom.	Col. mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	Trig. mg/dl	Glic. mg/dl	Apo AI	Apo AII	Apo B	Apo E	Lpa	Fibr.	C.
122	MNB	45 ^a	F	N	N	N	N	N	18,70	158	45	79	183	100	164,5	35,52	91,8	6,73	107,2	296	P
123	TOM	49 ^a	F	B	N	N	N	S	5,80	269	49	200	137	114	169,5	39,1	167,7	5,03	17,3	315	N
124	ND	52 ^a	F	B	N	S	N	N	6,60	164	43	100	140	89	163	33,83	101,1	3,19	68,4	167	P
125	APF	48 ^a	M	B	S	N	N	S	7,00	276	55	159	310	80	155,9	51,79	144,7	5,45	<11,3	236	P
126	RMN	42 ^a	F	B	N	N	N	N	7,20	240	33	180	157	89	96,8	18,53	61,8	3,49	14,8	275	N
127	JMF	49 ^a	M	B	N	N	S	N	7,30	235	42	165	161	95	147	31,65	154,6	3,53	80,6	307	N
128	AJC	42 ^a	M	B	N	N	N	N	11,80	183	28	127	147	96	94	23,21	114	4,27	<11,3	249	P
129	OOR	54 ^a	M	B	N	S	N	S	5,92	249	31	162	304	96	129,8	36,22	145,0	8,71	19,9	315	P
130	AS	42 ^a	M	B	N	N	N	N	14,00	194	46	123	172	106	149,8	30,99	93,6	3,80	<11,3	207	N
131	EAS	31 ^a	M	B	N	N	N	N	6,58	173	46	125	61	77	125,2	28,13	40,4	3,34	40,4	315	N
132	MLQ	44 ^a	F	B	N	S	N	S	8,81	190	36	125	188	118	115,0	29,31	107,9	4,00	16,5	289	N
133	MEP	47 ^a	F	B	S	S	N	S	9,44	185	49	128	70	91	138,1	42,6	97,3	2,32	<11,3	299	N
134	JLS	54 ^a	M	B	N	N	N	N	10,10	162	54	93	77	89	137,6	41,36	72,8	2,35	42,7	315	P
135	JSN	36 ^a	F	B	S	N	N	N	7,53	218	58	139	119	89	159,7	54,25	104,9	3,96	<11,3	299	N
136	JCS	53 ^a	M	B	S	S	N	S	13,0	247	40	187	115	103	121,2	25,26	143,5	3,78	41,6	307	P
137	AA	48 ^a	F	B	S	S	N	S	8,44	261	32	188	213	94	115,5	32,54	156,8	4,42	54,5	209	P
138	DSS	46 ^a	M	B	S	S	N	N	11,70	173	45	111	177	137	155,6	42,6	100,5	3,45	<11,3	365	P
139	AJC	53 ^a	F	B	N	S	N	S	5,56	185	36	127	116	130	118,2	34,68	108,9	3,41	>181	195	N
140	MCN	51 ^a	F	B	S	S	N	S	9,78	263	34	178	265	98	122,0	28,33	146,5	5,16	26,1	287	P
141	JDB	52 ^a	M	B	N	N	N	N	13,95	247	46	171	167	95	140,5	34,22	134,2	5,94	<11,3	306	P
142	CFD	51 ^a	M	B	N	N	N	N	12,72	250	51	170	146	102	159,7	36,13	138,4	4,37	19,9	279	N
143	NEV	50 ^a	F	B	S	S	N	N	11,25	185	34	100	263	142	131,6	36,13	117,8	5,12	<11,3	302	P
144	MFS	42 ^a	F	B	S	N	N	N	17,50	174	35	120	109	75	123,2	31,41	103,5	3,36	31,1	297	N
145	MDM	51 ^a	F	B	S	N	N	S	13,01	291	45	181	168	95	131,1	30,79	171,7	4,73	<11,3	297	P
146	CKF	45 ^a	M	B	S	N	N	S	12,12	192	55	112	132	84	131,9	34,9	109,9	2,39	>181	306	P
147	CRM	45 ^a	F	B	S	N	N	S	23,80	238	45	130	334	114	144,7	42,38	129,9	6,75	<11,3	363	N
148	ACM	44 ^a	M	B	N	N	S	S	14,61	268	43	193	290	118	150,7	44,54	155,3	4,85	<11,3	275	P
149	MIP	43 ^a	F	B	S	S	N	N	13,75	297	41	218	196	98	110,1	32,2	182,9	4,37	132,2	295	P
150	FBP	45 ^a	M	B	S	N	N	S	15,50	217	31	156	157	117	101,8	29,19	137,9	4,09	13,7	199	P
151	JCP	53 ^a	F	B	N	S	N	S	15,50	190	35	84	366	208	155,3	43,55	93,6	8,20	<11,3	306	P

Nº	Pac.	Idade	Sexo	Raça	Tab.	HA	A.F.	H.F.	Hom.	Col. mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	Trig. mg/dl	Glic. mg/dl	Apo AI	Apo AII	Apo B	Apo E	Lpa	Fibr.	C.
152	LMS	50ª	F	B	S	N	N	S	8,09	180	31	114	189	99	111,3	25,94	96,8	6,03	14,3	323	P
153	SAC	50ª	M	B	N	N	S	N	12,55	168	48	101	66	85	136,8	36,99	77,5	2,71	<11,3	265	N
154	ACM	48ª	M	B	N	N	N	S	16,50	287	34	142	555	100	124,0	32,79	154,3	6,35	16,5	202	P
155	SSS	36ª	M	B	N	S	N	S	18,50	285	24	160	512	210	110,1	41,05	185,5	7,06	64,9	267	P
156	TMB	50ª	F	B	S	S	N	S	10,36	267	45	165	291	87	138,6	38,89	139,2	4,61	<11,3	308	N
157	AC	43ª	M	B	S	S	N	S	10,15	260	26		600	90	117,5	31,91	137,7	9,29	79,2	323	P
158	JJM	50ª	M	B	N	S	N	S	43,20	225	44	128	276	105	154,8	38,24	125,5	4,93	15,0	245	N
159	MLC	41a	F	B	N	S	N	S	9,25	214	56	151	72	115	158,9	39,33	109,4	3,61	26,6	248	N
160	PCM	43a	M	B	N	N	N	S	25,90	225	15		656	94	91,4	30,09	133,7	10,72	49,7	165	P
161	Ng	51a	M	B	N	N	N	N	25,30	182	24	138	106	119	83,1	23,07	172,2	4,76	51,1	169	P
162	CV	52a	M	B	S	N	N	S	11,68	264	20	202	219	89	72,1	17,75	118,5	3,08	125,9	215	P
163	AJZ	52a	M	B	S	N	N	S	14,57	228	28	120	414	103	102,3	26,31	126,0	5,16	25,2	239	P
164	SGB	39a	M	B	S	N	N	N	11,65	202	35	142	134	83	107,4	28,45	103,5	4,40	21,0	256	N
165	MMZ	46a	F	B	N	S	N	S	9,27	188	52	118	105	84	154,8	35,11	98,5	3,15	29,1	217	N
166	NLS	48a	F	B	N	S	N	S	14,55	271	51	191	158	91	134,7	33,75	147,2	4,84	146,9	199	P
167	ICS	22a	F	B	N	S	N	N	6,50	169	45	108	86	103	127,3	31,83	81,0	3,05	23,7	278	N
168	EB	50a	M	B	S	N	N	S	15,25	328	38	179	569	83	136,5	37,64	170,4	4,73	14,4	207	P
169	UJRM	37a	M	B	S	N	N	S	6,40	218	41	150	151	86	128,2	36,24	137,7	3,81	97,5	305	P
170	GL	54a	M	B	N	N	N	S	6,30	181	25		481	94	120,7	32,25	119,0	6,40	146,7	195	N
171	OSP	51a	F	B	S	N	N	N	8,40	152	74	71	47	91	170,4	38,50	61,0	2,41	<11,3	267	N
172	DE	53a	M	B	S	N	N	N	8,70	226	29	128	358	286	115,4	27,71	158,9	4,45	47,6	297	P
173	BVL	45a	M	B	S	S	N	S	10,30	214	35	139	212	77	135,6	29,19	121,6	3,83	<11,3	186	N
174	MJN	45a	F	B	N	N	S	N	16,07	207	47	157	174	86	133	32,19	104,6	5,03	139	247	N
175	JVM	53a	F	B	S	S	N	S	8,14	229	32	72	638	118	128,0	31,18	115,6	6,49	<11,3	327	N
176	WLB	36a	M	B	S	N	N	N	15,18	145	25	103	163	93	110,4	31,34	90,6	3,17	<11,3	315	N
177	SMM	41a	F	B	S	N	N	S	4,35	228	38	158	170	64	131,2	30,69	145,8	4,19	18,4	276	N
178	MLW	47a	F	B	N	S	N	S	4,41	234	47	149	204	82	148,9	39,02	132,0	5,32	19,8	213	N
179	SF	37a	M	B	S	N	N	N	6,42	188	32	115	212	104	75,8	25,69	133,0	4,27	<11,3	304	P
180	MIP	45a	F	B	N	S	N	N	16,13	191	34	128	166	307	112,8	26,00	124,7	4,55	12,7	167	P
181	RBG	43a	F	B	N	N	S	S	11,73	116	43	60	78	87	137,9	30,20	58,8	3,11	<11,3	309	N

N°	Pac.	Idade	Sexo	Raça	Tab.	HA	A.F.	H.F.	Hom.	Col. mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	Trig. mg/dl	Glic. mg/dl	Apo AI	Apo AII	Apo B	Apo E	Lpa	Fibr.	C.
182	JAF	46a	M	B	S	N	N	N	10,54	173	41	104	157	98	143,5	33,62	103,7	3,26	41,9	137	N
183	MHJ	55a	F	B	N	S	N	N	13,09	160	41	95	136	136	152,3	29,96	99,0	3,15	57,8	295	P
184	CJS	45a	M	B	N	S	S	S	11,21	194	71	82	216	84	137,6	29,27	123,4	4,48	12,7	193	P
185	NLCS	39a	M	B	S	N	S	N	10,15	257	30	152	233	95	115,4	31,34	163,9	4,13	79,2	312	P
186	SAG	45a	F	B	N	S	N	S	11,75	228	25	101	524	110	103,2	24,27	141,9	7,30	<11,3	257	P
187	ACX	50a	F	B	N	S	N	S	9,71	183	38	88	303	222	140,4	44,19	125,7	4,75	<11,3	193	P
188	AM	40a	M	B	S	S	N	S	13,40	315	52	208	289	102	171,3	46,90	181,5	5,07	110,5	207	N
189	MDG	50a	F	B	S	S	S	S	5,89	195	77	105	75	116	191,9	40,52	88,0	3,79	<11,3	226	N
190	IK	49a	M	B	S	N	N	N	6,63	172	44	110	98	112	155,5	46,64	98,0	2,58	<11,3	232	N
191	DRM	55a	M	B	N	S	N	S	20,21	217	31	146	214	98	131,8	28,25	139,7	4,37	35,1	117	N
192	FAP	54a	M	B	N	N	S	S	5,50	248	49	155	235	309	156,5	35,25	147,5	3,30	34,3	295	P
193	TS	52a	F	B	S	N	N	N	7,40	216	47	141	153	89	134,2	30,99	113,3	3,22	31,3	153	N
194	ITS	46a	M	B	S	N	N	N	8,00	195	26		552	107	118,9	28,45	107,5	6,30	<11,3	278	P
195	RMP	41a	M	B	S	N	S	N	7,80	377	30		1220	127	123,6	34,73	183,0	16,38	24,2	311	N
196	SSO	50a	M	B	N	S	N	S	11,50	147	36	88	116	84	116,8	33,56	76,6	3,36	<11,3	298	N
197	JGA	52a	M	B	S	N	N	N	12,50	230	69	151	41	92	170,9	43,78	120,7	3,75	<11,3	320	P
198	ADC	54a	F	B	S	N	N	S	8,90	189	50	122	47	82	162,0	29,84	98,5	3,30	<11,3	289	P
199	CAA	41a	M	N	N	N	N	N	12,80	180	34	114	170	117	140,1	34,38	118,0	4,24	58,9	273	P
200	TRA	43a	F	B	N	N	N	S	8,14	149	39	92	97	94	125	33,38	79,8	3,44	32	194	N
201	ILM	47a	F	B	N	N	N	N	8,40	274	38	191	205	78	115	30,34	150,2	5,46	56,8	284	N
202	NW	42a	M	B	N	N	N	S	6,90	276	46	171	272	99	132	42,04	171	5,69	109	315	N

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ¹

ALBERS, J. J.; MARCOVINA, S. M.; LODGE, M. S. The unique Lipoprotein(a): properties and immunochemical measurement. **Clin. Chem.**, v.36, p.2019-2026, 1990.

ALDERMAN, M. H. Quantificando o risco cardiovascular na hipertensão. In: WEBER, M. A. **Clínicas Cardiológicas, Hipertensão**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1995. v.4, p.531-540.

ALFTHAN, G.; PEKKANEN, J.; JAUHIAINEN, M.; PITKÄNIEMI, J.; KARVONEN, M.; TUOMILEHTO, J.; SALONEN, J. T.; EHNHOLM, C. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. **Atherosclerosis**, v.106, p.9-19, 1994.

ANDERSSON, A.; BRATTSTRÖM, L.; ISRAELSSON, B.; ISAKSSON, A.; HAMFELT, A.; HULTBERG, B. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender, and menopausal status. **Eur. J. Clin. Invest.**, v.22, p.79-87, 1992.

ARAKI, A.; SAKO, Y.; FUKUSHIMA, Y.; MATSUMOTO, M.; ASADA, T.; KITA, T. Plasma sulfhydryl-containing amino acids in patients with cerebral infarction and in hypertensive subjects. **Atherosclerosis**, v.79, p.139-146, 1989.

- ARNESEN, E.; REFSUM, H.; BONAA, K. H.; UELAND, P. M.; FORDE, O. H.; NORDREHAUG, J. E. Serum total homocysteine and coronary heart disease. **Int. J. Epidemiol.**, v.24, n.4, p.704-709, 1995.
- ATGER, V.; GIRAL, P.; SIMON, A.; CAMBILLAU, M.; LEVESON, J.; GARIEPY, J.; MEGNIEN, J. L.; MOATTI, N. High-density lipoprotein subfractions as markers of early atherosclerosis. **Am. J. Cardiol.**, v.75, p.127, 1995.
- BACHORIK, P. S.; LOVEJOY, K. L.; CARROLL, M. D.; JOHNSON, C. L.; ALBERS, J. J.; MARCOVINA, S. M. Measurement of Apolipoproteins A-I and B during the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. **Clin. Chem.**, v.40, n.10, p.1915-1920, 1994.
- BERGMARK, C.; MANSOOR, M. A.; SWEDENBORG, J.; DE FAIRE, U.; SVARDAL, A. M.; UELAND, P. M. Hyperhomocysteinemia in Patients operated for lower extremity ischaemia below the age of 50 effect of smoking and extent of disease. **Eur. J. Vasc. Surg.**, v.7, p.391-396, July, 1993.
- BITTL, J. A. & LEVIN, D. C. Coronary arteriography. In: BRAUNWALD, E. **Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1997. p.240-272.
- BLANKENHORN, D. H.; MALINOW, R.; MACK, W. J. Colestipol plus niacin therapy elevates plasma homocyst(e)inemia levels. **Coron. Art. Dis.**, v.2, p.357-360, 1991.
- BOERS, G. H. J.; SMALS, A. G. H.; TRIJBELS, F. J. M.; FOWLER, B.; BAKKEREN, J. A. J. M.; SCHOONDERWALDT, H. C.; KLEIJER, W. J.; KLOPPENBORG, P. W. C. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. **N. Engl. J. Med.**, v.313, n.12, p.709-715, Sept., 1985.
- BOERS, G. H. J.; SMALS, A. G.; TRIJBELS, F. J.; LEERMAKERS, A. I.; KLOPPENBORG, P. W. Unique efficiency of methionine metabolism in premenopausal women may protect against vascular disease in the reproductive years. **J. Clin. Invest.**, v.72, p.1971-1976, Dec., 1983.
-

- BOUSHEY, C. J.; BERESFORD, S. A. A.; OMENN, G. S.; MOTULSKY, A. G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. **JAMA**, v.274, n.13, p.1049-1057, Oct., 1995.
- BRATTSTRÖM, L. E.; HARDEBO, J. E.; HULTBERG, B. L. Moderate homocysteinemia – a possible risk factor for arteriosclerotic cerebrovascular disease. **Stroke**, v.15, n.6, p.1012-1016, Nov./Dec., 1984.
- BRATTSTRÖM, L. E.; LINDGREN, A.; ISRAELSSON, B.; MALINOW, M. R.; NORRVING, B.; UPSON, B.; HAMFELT, A. Hyperhomocysteinaemia in stroke: prevalence, cause, and relationships to type of stroke and stroke risk factors. **Eur. J. Clin. Invest.**, v.22, p.214-221, 1992.
- CARSON, N. A. J. & NEILL, D.W. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. **Arch. Dis. Child.**, v.37, p.505-513, 1962.
- CASTELLI, W. P.; GARRISON, R. J.; WILSON, P. W. F.; ABBOTT, R. D.; KALOUSDIAN, S.; KANNEL, W. B. Incidence of coronary heart Disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. **JAMA**, v.256, p.2835-2838, 1986.
- CHRISTENSEN, B.; REFSUM, H.; VINTERMYR, O.; UELAND, P. M. Homocysteine export from cells cultured in the presence of physiological or superfluous levels of methionine: methionine loading of non-transformed, transformed, proliferating, and quiescent cells in culture. **J. Cell. Physiol.**, v.146, p.52-62, 1991.
- CLARKE, R.; DALY, L.; ROBINSON, K.; NAUGHTEN, E.; CAHALANE, S.; FOWLER, B.; GRAHAM, I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. **N. Engl. J. Med.**, v.324, n.17, p.1149-1155, Apr., 1991.
- CLOPATH, P.; SMITH, V. C.; MC CULLY, K. S. Growth promotion by homocysteic acid. **Science**, v.192, p.372-374, 1976.
-

CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DISLIPIDEMIAS. DETECÇÃO, AVALIAÇÃO E TRATAMENTO. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 67, n.2, p-110-128, 1996.

COULL, B. M.; MALINOW, M. R.; BEAMER, N.; SEXTON, G.; NORDT, F.; DE GARMO, P. Elevated plasma homocyst(e)ine concentration as a possible independent risk factor for stroke. **Stroke**, v.21, n.4, p.572-576, Apr., 1990.

DE FRANCHIS, R.; SEBASTIO, G.; MANDATO, C.; ANDRIA, G.; MASTROLACOVO, P. Spina bifida 677T→C mutations, and role of folate. **Lancet**, v.346, p.1703, 1995.

DI MINNO, G.; DAVI, G.; MARGAGLIONE, M.; CIRILLO, F.; GRANDONE, E.; CIABATTONI, G.; CATALANO, I.; STRISCIUGLIO, P.; ANDRIA, G.; PATRONO, C.; MANCINI, M. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. Evidence for platelet involvement and probucol-sensitive mechanism. **J. Clin. Invest.**, v.92, p.1400-1406, Sept., 1993.

DOLL, R.; PETO, R.; WHEATLEY, K. et al.: Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. **BMJ**, v.309, p.901-911, 1994.

DONAHUE, S.; STURMAN, J. A.; GAULL, G. Arteriosclerosis due to homocyst(e)inemia: failure to reproduce the model in weanling rabbits. **Am. J. Pathol.**, v.77, n.2, p.167-174, Nov., 1974.

DUDMAN, N. P. B.; HICKS, C.; LYNCH, J. F.; WILCKEN, D. E. L.; WANG, J. Homocysteine thiolactone disposal by human arterial endothelial cells and serum in vitro. **Arterioscler. Thromb.**, v.11, n.3, p.663-670, May/June, 1991.

DUDMAN, N. P. B. & WILCKEN, D. E. L. Increased plasma copper in patients with homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. **Clin. Chim. Acta**, v.127, p.105-113, 1983.

DU VIGNEAUD, V.; RESSLER, C.; RACHELE, J. R. The biological synthesis of "labile methyl groups". **Science**, v.112, p.267-271, Sept., 1950.

- ECAT Angina Pectoris Study Group. Ecat angina pectoris study:base line associations of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and others coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. **Eur. Heart J.** , v.14, p.8-17, 1993.
- ELLIS, B. C. & STRANSKY, A. A quick and accurate method for the Determination of fibrinogen in plasma. **J. Lab. & Clin. Med.**, v.58, n.3, p.477-489, Sept., 1961.
- ELLIS, S. G. et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. **Circulation**, v.82, p.1193, 1990.
- ENGBERSEN, A. M. T.; FRANKEN, D. G.; BOERS, G. H. J.; STEVENS, E. M. B.; TRIJBELS, F. J. M.; BLOM, H. J. Thermolabile 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. **Am. J. Hum. Genet.**, v.56, p.142-150, 1995.
- FAGER, G.; WIKLUND, O.; OLOFSSON, S. O.; WILHELMSSON, C.; BONDJERS, G. Apoproteins and lipids as discriminators of severity of coronary heart disease. **Atherosclerosis**, v.37, p.157-162, 1980.
- FINKELSTEIN, J. D. & MARTIN, J. J. Methionine metabolism in mammals: adaptation to methionine excess. **J. Biol. Chem.**, v.261, n.4, p.1582-1587, Feb., 1986.
- FINKELSTEIN, J. D. Methionine metabolism in mammals. **J. Nutr. Biochem.**, v.1, p.228-237, May, 1990.
- FLETCHER, G. F. O efeito antiaterosclerótico do exercício e o desenvolvimento de uma prescrição para exercício. In: ABRAMS, J. & PASTERNAK, R. C. Modificando a história natural da doença coronariana: fatores de risco e sua modificação. **Clínicas Cardiológicas**, Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. V.1, p.83-93.
- FORTI, N. & DIAMENT, J. Dislipidemia e prevenção primária da doença coronária aterosclerótica. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v.6, n.5, p.610-616, set./out., 1996.
-

- FOWLER, B. Disorders of homocysteine metabolism. **J. Inher. Metab. Dis.**, v.20, p.270-285, 1997.
- FRANKEN, D. G.; BOERS, G. H. J.; BLOM, H. J.; TRIJBELS, F. J. M.; KLOPPENBORG, P. W. C. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in vascular disease patients. **Arterioscler. Thromb.**, v.14, p.465-470, Mar., 1994.
- FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol without the use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, v.18, p.499, 1972.
- FROSST, P.; BLOM, H.J.; MILOS, R.; GOYETTE, J.; SHEPPARD, C. A.; MATTHEWS, R. G.; BOERS, G. J. H.; DEN HEIZER, M.; KLUIGTURAUS, L. A. J.; VAN DER HERVEL, L. P.; ROSEN, R. A candidate genetic risk factor for cardiovascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. **Nature Genet.**, v.10, p.111-113, 1995.
- FUSTER, V. & PEARSON, T.A. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.27, p.957-1047, 1996.
- GEBARA, O. C. E.; WAJNGARTEN, M.; BARRETTO, A. C.P. Novos fatores de risco da doença arterial coronária. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v.7, n.3, p.340-347, maio/jun., 1997.
- GENEST JR., J. & MALINOW, M. R. Homocyst(e)ine and coronary artery disease. **Curr. Opin. Lipidol.**, v.3, p.295-299, 1992.
- GENEST JR., J. J.; MC NAMARA, J. R.; UPSON, B.; SALEM, D. N.; ORDOVAS, J. M.; SCHAEFER, E. J.; MALINOW, M. R. Prevalence of familial hyperhomocyst(e)inemia in men with premature coronary artery disease. **Arterioscler. Thromb.**, v.11, n.5, p.1129-1136, Sept./Oct., 1991.
- GERRITSEN, T.; VAUGHN, J. G.; WAISMAN, H. A. The identification of homocystine in the urine. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v.9, n.6, p.493-496, 1962.
-

- GERRITSEN, T. & WAISMAN, H. A. Homocystinuria, an error in the metabolism of methionine. **Pediatrics**, v.33, p.413-420, Mar., 1964.
- GIANNINI, M. J.; COLEMAN, M.; INNERFIELD, I. Antithrombin activity in homocystinuria (letter). **Lancet**, v.1, p.1094, May, 1975.
- GIANNINI, S. D.; FORTI, N.; DIAMENT, J. SCHOLZ, J. Fatores de risco para coronariopatia. In: BARRETTO, A. C. P. & SOUSA, A. G. M. R. **SOCESP CARDIOLOGIA Atualização e Reciclagem**. São Paulo: Atheneu, 1994: p.260-267.
- GIBSON, J. B.; CARSON, N.A.J.; NEILL, D.W. Pathological findings in homocystinuria. **J. Clin. Pathol.**, v.17, p.427-437, 1964.
- GLUECK, C. J.; SHAW, P.; LANG, J. E.; TRACY, T.; SIEVE SMITH, L.; WANG, Y. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. **Am. J. Cardiol.**, v.75, p.132-136, Jan., 1995.
- GOTTO, A. M. A review of the Interdisciplinary Council on Lipids and Cardiovascular Risk Intervention, Seventh Council Meeting. **Circulation**, v.92, p.646-656, 1995.
- GOYETTE, P.; FROSST, P.; ROSENBLATT, D. S.; ROZEN, R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype / phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. **Am. J. Hum. Genet.**, v.56, p.1052-1059, 1995.
- GOYETTE, P.; SUMNER, J. S.; MILOS, R.; DUNCAN, A. M. V.; ROSENBLATT, D. S.; MATTHEWS, R. G.; ROZEN, R. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA mapping and mutation identification. **Nature Genet.**, v.7, p.195-200, June, 1994.
- GRAEBER, J. E.; SLOTT, J. H.; ULANE, R. E.; SCHULMAN, J. D.; STUART, M. J. Effect of homocysteine and homocystine on platelet and vascular arachidonic acid metabolism. **Pediatr. Res.**, v.16, p.490-493, 1982.
-

- GRAHAM, I. M.; DALY, L. E.; REFSUM, H. M.; ROBINSON, K.; BRATTSTRÖM, L. E.; UELAND, P. M.; PALMA-REIS, R. J.; BOERS, G. H. J.; SHEAHAN, R. G.; ISRAELSSON, B.; UITERWAAL, C. S.; MELEADY, R.; MC MASTER, D.; VERHOEF, P.; WITTEMAN, J.; RUBBA, P.; BELLET, H.; WAUTRECHT, J. C.; DE VALK, H. W.; LUIS, A. C. S.; PARROT-ROULAND, F. M.; TAN, K. S.; HIGGINS, I.; GARÇON, D.; MEDRANO, M. J.; CANDITO, M.; EVANS, A. E.; ANDRIA, G. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. **JAMA**, v.277, n.22, p.1775-1781, June, 1997.
- HAINLINE JR., A.; KARON, J.; LIPPEL, K. (eds.). **Manual of laboratory operations: lipid and lipoprotein analysis**, 2nd ed. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute, Lipid Research Clinics Program, HEW Publication No. (NIH) 75-628 (revised), 1982.
- HAJJAR, K. A. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. **J. Clin. Invest.**, v.91, p.2873-2879, June, 1993.
- HAMBRECHT, R.; NIEBAUER, J.; MARBURGER, C. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.22, p.468-476, 1993.
- HARKER, L. A.; HARLAN, J. M.; ROSS, R. Effect of sulfinpyrazone on homocysteine-induced endothelial injury and arteriosclerosis in baboons. **Circ. Res.**, v.53, n.6, p.731-739, Dec., 1983.
- HARKER, L. A.; ROSS, R.; SLICHTER, S. J.; SCOTT, C. R. Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. **J. Clin. Invest.**, v.58, p.731-741, Sept., 1976.
- HARKER, L. A.; SLICHTER, S. J.; SCOTT, C. R.; ROSS, R. Homocystinemia. Vascular injury and arterial thrombosis. **N. Engl. J. Med.**, v.291, n.11, p.537-543, Sept., 1974.
-

- HARMON, D. L.; WOODSIDE, J. V.; YARNELL, J. W. G.; MC MASTER, D.; YOUNG, I. S.; MC CRUM, E. M.; GREY, K. F.; WHITEHEAD, A. S.; EVANS, A. The common thermolabile variant of Methylenetetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinaemia. **Q. J. Med.**, v.89, p.571-577, 1996.
- HAYASHI, T.; HONDA, G.; SUZUKI, K. An atherogenic stimulus homocysteine inhibits cofactor activity of thrombomodulin and enhances thrombomodulin expression in human umbilical vein endothelial cells. **Blood**, v. 79, n.11, p.2930-2936, June, 1992.
- HILDEN, M.; BRANDT, N. J.; NILSSON, I. M.; SCHØNHEYDER, F. Investigations of coagulation and fibrinolysis in homocystinuria. **Acta Med. Scand.**, v.195, p.533-535, 1974.
- HILL-ZOBEL, R. L.; PYERITZ, R. E.; SCHEFFEL, U.; MALPICA, O.; ENGIN, S.; CAMARGO, E. E.; ABBOTT, M.; GUILARTE, T. R.; HILL, J.; MC INTYRE, P. A.; MURPHY, E. A.; TSAN, M. F. Kinetics and distribution of ¹¹¹indium-labeled platelets in patients with homocystinuria. **N. Engl. J. Med.**, v.307, n.13, p.781-786, Sept., 1982.
- ISRAELSSON, B.; BRATTSTRÖM, L. E.; HULTBERG, B. L. Homocysteine and myocardial infarction. **Atherosclerosis**, v.71, p.227-233, 1988.
- JACOBSEN, D. W.; GATAUTIS, V. J.; GREEN, R.; ROBINSON, K.; SAVON, S. R.; SECIC, M.; J. I, J.; OTTO, J. M.; TAYLOR JR., L. M. Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. **Clin. Chem.**, v.40, n.6, p.873-881, 1994.
- JACQUES, P. F.; BOSTOM, A. G.; WILLIAMS, R. R.; ELLISON, R. C.; ECKFELDT, J. H.; ROSENBERG, I. H.; SELHUB, J.; ROSEN, R. Relationship between folate status, a common mutation in methylene-tetrahydrofolate reductase and plasma homocysteine concentrations. **Circulation**, v.93, p.7-9, 1996.
-

- JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE: The Fifth Report (JNC V). **Arch. Intern. Med.**, v.153, p.154-183, 1993.
- JONAS, M. A.; OATES, J. A.; OCKENE, J. K.; HENNEKENS, C.H. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals: AHA Medical/Scientific Statement. **Circulation**, v.86, p.1664-1669, 1992.
- JOOSTEN, E.; VAN DER BERG, A.; RIEZLER, R. Metabolic evidence that deficiencies of vitamin B₁₂ (cobalamin), folate, and vitamin B₆ occur commonly in elderly people. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.58, p.468-476, 1993.
- KANG, S. S.; PASSEN, E. L.; RUGGIE, N.; WONG, P. W. K.; SORA, H. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. **Circulation**, v.88, n.4, (part 1), p.1463-1469, Oct., 1993.
- KANG, S. S.; WONG, P. W. K.; BOCK, H. G.; HORWITZ, A.; CRIX, A. Intermediate hyperhomocysteinemia resulting from compound heterozygosity of methylenetetrahydrofolate reductase mutations. **Am. J. Hum. Genet.**, v.48, p.546-551, 1991.
- KANG, S. S.; WONG, P. W. K.; COOK, H. Y.; NORUSIS, M.; MESSER, J. V. Protein-bound homocyst(e)ine. A possible risk factor for coronary artery disease. **J. Clin. Invest.**, v.77, p.1482-1486, May, 1986.
- KANG, S. S.; WONG, P. W. K.; SUSMANO, A.; SORA, J.; NORUSIS, M.; RUGGIE, N. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: na inherited risk factor for coronary artery disease. **Am. J. Hum. Genet.**, v.48, p.536-545, 1991.
- KANNEL, W. B. & SYTKOWSKI, P. A. Atherosclerosis risk factors. **Pharmac. Ther.**, v.32, p.207-235, 1987.
- KANWAR, Y. S.; MANALIGOD, J. R.; WONG, P. W. K. Morphologic Studies in a patient with homocystinuria due to 5, 10-methylenetetrahydro folate reductase deficiency. **Pediatr. Res.**, v.10, p.598-609, 1976.
-

- KRISHNASWAMY, K. & RAO, S. B. Failure to produce atherosclerosis in *Macaca radiata* on a high-methionine, high-fat, pyridoxine-deficient diet. **Atherosclerosis**, v.27, p.253-258, 1977.
- KWITEROVICH JR., P. O. & SNIDERMAN, A. D. Atherosclerosis and apoproteins B and A-I. **Prev. Med.**, v.12, p.815-834, 1983.
- LENTZ, S. R. & SADLER, J. E. Homocysteine inhibits von Willebrand factor processing and secretion by preventing transport from the endoplasmic reticulum. **Blood**, v.81, n.3, p.683-689, Feb., 1993.
- _____. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. **J. Clin. Invest.**, v.88, p.1906-1914, Dec., 1991.
- LEVY, D. & KANNEL, W. B. Cardiovascular risks: new insights from Framingham. **Am. Heart J.**, v.116, p.266-272, 1988.
- MAHER, V. M. G.; BROWN, B. G.; MARCOVINA, S. M.; HILLGER, L. A.; ZHAO, X. Q.; ALBERS, J. J. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). **JAMA**, v.274, p.1771-1774, 1995.
- MALINOW, M. R.; AXTHELM, M. K.; MEREDITH, M. J.; MAC DONALD, N. A.; UPSON, B. M. Synthesis and transsulfuration of homocysteine in blood. **J. Lab. Clin. Med.**, v.123, n.3, p.421-429, Mar., 1994.
- MALINOW, M. R.; KANG, S. S.; TAYLOR, L. M.; WONG, P. W. K.; COULL, B.; INAHARA, T.; MUKERJEE, D.; SEXTON, G.; UPSON, B. Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. **Circulation**, v.79, n.6, p.1180-1188, June, 1989.
- MALINOW, M. R.; NIETO, F. J.; SZKLO, M.; CHAMBLESS, L. E.; BOND, G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The atherosclerosis risk in communities study. **Circulation**, v.87, n.4, p.1107-1113, Apr., 1993.
-

- MALINOW, M. R.; SEXTON, G.; AVERBUCH, M.; GROSSMAN, M.; WILSON, D.; UPSON, B. Homocyst(e)ine in daily practice: levels in coronary artery disease. **Coronary Artery Dis.**, v.1, p.215-220, 1990.
- MANSOOR, M. A.; SVARDAL, A. M.; UELAND, P. M. Determination of the *in vivo* redox status of cysteine, cysteinylglycine, homocysteine, and glutathione in human plasma. **Anal. Biochem.**, v.200, p.218-229, 1992.
- MARCOVINA, S. M.; ALBERS, J. J.; DATI, F.; LEDUE, T. B.; RITCHIE, R. F. International Federation of Clinical Chemistry Standardisation Project for Measurements of Apolipoproteins A-I e B. **Clin. Chem.**, v.37, n.10, p.1676-1682, 1991.
- MAYER, E. L.; JACOBSEN, D. W.; ROBINSON, K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.27, n.3, p.517-527, Mar., 1996.
- MAYER, E. L.; ROBINSON, K.; JACOBSEN, D. W.; TUZCU, E. M.; DE FRANCO, A. C.; MOLITERNO, D. J.; GUYER, S.; NISSEN, S. E. Low plasma homocysteine levels predict reduced atheroma burden in patients undergoing coronary interventions: evidence from intravascular ultrasound (abstract). **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.25, p.81A, Feb., 1995.
- MC CULLY, K. S. Atherosclerosis, serum cholesterol and the homocysteine theory: a retrospective study of 194 consecutive autopsies. **Am. J. Med. Sci.**, v.299, p.217-221, 1990.
- _____. Chemical pathology of homocysteine. Artherogenesis. **Ann. Clin. Lab. Sci.**, v.23, p.477-493, 1993.
- _____. Chemical pathology of homocysteine. Carcinogenesis and homocysteine thiolactone metabolism. **Ann. Clin. Lab. Sci.**, v.24, p.27-59, 1994.
- _____. Chemical pathology of homocysteine. Cellular function and aging. **Ann. Clin. Lab. Sci.**, v.24, p.134-152, 1994.
- _____. Homocysteine and vascular disease. **Nature Medicine**, v.2, n.4, p.386-389, Apr., 1996.
-

- _____. Homocysteine theory of arteriosclerosis: development and current status. **Atheroscler. Rev.**, v.11, p.157-246, 1983.
- _____. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. **Am. J. Pathol.**, v.56, n.1, p.111-128, July, 1969.
- MC CULLY, K. S. & RAGSDALE, B. D. Production of arteriosclerosis by homocysteinemia. **Am. J. Pathol.**, v.61, n.1, p.1-11, Oct., 1970.
- MC CULLY, K. S. & WILSON, R. B. Homocysteine theory of arteriosclerosis. **Atherosclerosis**, v.22, p.215-227, 1975.
- MC DONALD, L.; BRAY, C.; FIELD, C.; LOVE, F.; DAVIES, B. Homocystinuria, thrombosis, and the blood-platelets. **Lancet**, v.1, p.745-746, Apr., 1964.
- MC GOWAN, M. W.; ARTISS, J. D.; STRANDBERGH, D. R. et al. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. **Clin. Chem.**, v.29, p.538-542, 1983.
- MC MARTIN, K. E.; PHIFER, T. J.; ALEXANDER, J. S.; MIDDLEBROOKS, M.; CHILDRESS, L. E. Homocysteine and iron interactions in endothelial cells: role in atherosclerosis. **Ir. J. Med. Sci.**, v.164, p.14, 1995.
- MÖLGAARD, J.; MALINOW, M. R.; LASSVIK, C.; HOLM, A. C.; UPSON, B.; OLSSON, A. G. Hyperhomocyst(e)inaemia: an independent risk factor for intermittent claudication. **J. Intern. Med.**, v.231, p.273-279, 1992.
- MUDD, S. H.; FINKELSTEIN, J. D.; IRREVERRE, F.; LASTER, L. Homocystinuria: an enzymatic defect. **Science**, v.143, p.1443-1445, 1964.
- MUDD, S. H.; HAVLIK, R.; LEVY, H. L.; MC KUSICK, V. A.; FEINLEIB, M. A study of cardiovascular risk in heterozygotes for homocystinuria. **Am. J. Hum. Genet.**, v.33, p.883-893, 1981.
-

- _____. A study of cardiovascular risk in heterozygotes for homocystinuria. **Am. J. Hum. Genet.**, v.34, p.1016-1021, 1982.
- MUDD, S. H.; LEVY, H. L.; SKOVBY, F. Disorders of transsulfuration. In: SCRIVER, C. R.; BEAUDET, A. L.; SLY, W. S.; VALLE, D. (eds.) **The metabolic and molecular bases of inherited disease**. New York: Mc Graw-Hill, 1989. p.693-734.
- MUDD, S. H.; UHLENDORF, B. W.; FREEMAN, J. M.; FINKELSTEIN, J. D.; SHIH, V. E. Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v.46, n.2, p.905-912, 1972.
- MURPHY-CHUTORIAN, D. R.; WEXMAN, M. P.; GRIECO, A. J.; HEININGER, J. A.; GLASSMAN, E.; GAULL, G. E.; NG, S. K. C.; FEIT, F.; WEXMAN, K.; FOX, A. C. Methionine intolerance: a possible risk factor for coronary artery disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.6, n.4, p.725-730, Oct., 1985.
- NARUSZEWICZ, M.; MIRKIEWICZ, E.; OLSZEWSKI, A. J.; McCULLY, K. S. Thiolation of low-density lipoprotein by homocysteine thiolactone causes increased aggregation and altered interaction with cultured macrophages. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, v.4, p.70-77, 1994.
- NOVAZZI, J. P. & MARTINEZ, T. L. R. Dislipidemias: critérios diagnósticos. In: LEITE, P. F. (ed.). **Risco cardiovascular: fatores metabólicos e nutricionais. Diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Loyola, 1994. p.51-60.
- NISHINAGA, M.; OZAWA, T.; SHIMADA, K. Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. **J. Clin. Invest.**, v.92, p.1381-1386, Sept., 1993.
- NORDSTRÖM, M. & KJELLSTRÖM, T. Age dependency of cystathionine beta-synthase activity in human fibroblasts in homocyst(e)inemia and atherosclerotic vascular disease. **Atherosclerosis**, v.94, p.213-221, 1992.

- NYGARD, O. et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. **JAMA**, v.274, p.1526-1533, 1995.
- NYGARD, O.; NORDREHAUG, J. E.; REFSUM, H.; UELAND, P. M.; FARSTAD, M.; VOLLSET, S. E. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. **N. Engl. J. Med.**, v.337, p.230-236, July, 1997.
- OSTER, O.; DAHM, M.; OELERT, H.; PRELLWITZ, W. Concentrations of some trace elements (Se, Zn, Cu, Fe, Mg, K) in blood and heart tissue of patients with coronary heart disease. **Clin. Chem.**, v.35, n.5, p.851-856, 1989.
- OU CY, ; STEVENSON, R. F.; BROWN, V. K. V677T homozygosity associated with thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for neural tube defects. **Am. J. Hum. Genet.**, v.57(suppl.),p.A223, 1995.
- PALARETI, G. & COCCHERI, S. Lowered antithrombin III activity and other clotting changes in homocystinuria: effects of a pyridoxine-folate regimen. **Haemostasis**, v.19 (suppl.1), p.24-28, 1989.
- PANCHARUNITI, N.; LEWIS, C. A.; SAUBERLICH, H. E.; PERKINS, L. L.; GO, R. C. P.; ALVAREZ, J. O.; MACALUSO, M.; ACTON, R. T.; COPELAND, R. B.; COUSINS, A. L.; GORE, T. B.; CORNWELL, P. E.; ROSEMAN, J. M. Plasma homocyst(e)ine, folate, and vitamin B-12 Concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.59, p.940-948, 1994.
- PANGANAMALA, R. V.; KARPEN, C. W.; MEROLA, A. J. Peroxide mediated effects of homocysteine on arterial prostacyclin synthesis. **Prostaglandins Leukotrienes Med.**, v.22, p.349-356, 1986.
- RABELO, L. M.; COTRIM, F. L. S.; NOVAZZI, J. P.; MARTINEZ, T. L. R.; Fibrinogênio e aterosclerose. In: MARTINEZ, T. L. R. & LOURENÇO, D. M. (eds.) **Avaliação e conduta nos riscos trombo e aterogênico**. São Paulo: Art Plus, 1996. p.31-43.
-

- REDDY, G. S. R. & WILCKEN, D. E. L. Experimental homocysteinemia in pigs: comparison with studies in sixteen homocystinuric patients. **Metabolism**, v.31, n.8, p.778-783, Aug., 1982.
- REFSUM, H.; CHRISTENSEN, B.; DJURHUUS, R.; UELAND, P, M. Interaction between methotrexate, "rescue" agents and cell proliferation as modulators of homocysteine export from cells in culture. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.258, n.2, p.559-566, 1991.
- REFSUM, H.; HELLAND, S.; UELAND, P. M. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. **Clin. Chem.**, v.31, n.4, p.624-628, 1985.
- RIENSEN, W. F.; MORDASINI, R.; SALZMANN, C.; THELER, A.; GURTNER, H. P. Apoproteins and lipids as discriminators of severity of coronary heart disease. **Atherosclerosis**, v.37, p.157-162, 1980.
- RIGOTTI, N. A. & PASTERNAK, R. C. Tabagismo e doença coronariana. Riscos e conduta. In: ABRAMS, J & PASTERNAK, R. C. Modificando a história natural da doença coronariana: fatores de risco e sua modificação. **Clínicas Cardiológicas**, Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. v.1, p.51-67.
- RINEHART, J. F. & GREENBERG, L. D. Arteriosclerotic lesions in pyridoxine-deficient monkeys. **Am. J. Pathol.**, v.25, p.481-491, 1949.
- ROBINSON, K. Homocysteine and coronary artery disease. In: **Risk factor update: focus on homocysteine, the new paradigm**. Orlando: The Cleveland Clinic Foundation, 1996. p.53-57.
- ROBINSON, K.; MAYER, E. L.; MILLER, D. P.; GREEN, R.; VAN LENTE, F.; GUPTA, A.; KOTTKE-MARCHANT, K.; SAVON, S. R.; SELHUB, J.; NISSEN, S. E.; KUTNER, M.; TOPOL, E. J.; JACOBSEN, D. W. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate: common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. **Circulation**, v.92, n.4, p.2825-2830, Feb., 1995.
- RODGERS, G. M. & CONN, M. T. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. **Blood**, v.75, n.4, p.895-901, Feb., 1990.
-

- RODGERS, G. M. & KANE, W. H. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. **J. Clin. Invest.**, v.77, p.1909-1916, June, 1986.
- ROLLAND, P. H.; FRIGGI, A.; BARLATIER, A.; PIQUET, P.; LATRILLE, V.; FAYE, M. M.; GUILLOU, J.; CHARPIOT, P.; BODARD, H.; GHIRINGHELLI, O.; CALAF, R.; LUCCIONI, R.; GARÇON, D. Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in the minipig. Captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. **Circulation**, v.91, n.4, p.1161-1174, Feb., 1995.
- ROSENBLATT, D. S. Inherited disorders of folate transport and metabolism In: SCRIVER, C. R.; BEAUDET, A. L.; SLY, W. S.; VALLE, D. (eds.) **The metabolic and molecular bases of inherited disease**, 7th edition. New York: Mc Graw-Hill, 1995. p.3111-3128.
- ROSENBLATT, D. S. Recent advances in Genetics: interactions between enzymes, homocysteine and B vitamins. In: **Risk factor update: focus on homocysteine, the new paradigm**. Orlando: The Cleveland Clinic Foundation, 1996. p.71-73.
- ROSENBLATT, D. S. & ERBE, R. W. Methylenetetrahydrofolate reductase in cultured human cells II. Genetic and biochemical studies of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. **Pediatr. Res.**, p.1141-1143, 1977.
- ROSS, R. & GLOMSET, J. A. The pathogenesis of atherosclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v.420, p.295-369, 1976.
- RUBIN, S. M.; SIDNEY, S.; BLACK, D. M.; BROWNER, W. S.; HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R. High blood cholesterol in elderly men and the excess risk for coronary heart disease. **Ann. Intern. Med.**, v.113, p.916-920, 1990.
- SACKS, D. B. Carbohydrates. In: BURTIS, C. A. & ASHWOOD, E. R. (ed.) **Tietz Textbook of Clinical Chemistry**, 2nd.ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1994. p.928-1001.
-

- SAUBERLICK, H. E. Folate status of US population groups. In: BAILEY, L. (ed.) **Folate in Health and Disease**. New York: Marcel Dekker, 1995. p.171-194.
- SCHIMKE, R.N.; MC KUSICK, V. A.; HUANG, T.; POLLACK, A. D. Homocystinuria: studies of 20 families with 38 affected members. **JAMA**, v.193, n.9, p.711-719, 1965.
- SELHUB, J.; JACQUES, P. F.; BOSTOM, A. G.; D'AGOSTINO, R. B.; WILSON, P. W. F.; BELANGER, A. J.; O'LEARY, D. H. ; WOLF, P. A.; SCHAEFER, E. J.; ROSENBERG, I. H. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. **N. Engl. J. Med.**, v.332, n.5, p.286-291, Feb., 1995.
- SELHUB, J.; JACQUES, P. F.; WILSON, P. W. F.; RUSH, D.; ROSENBERG, L.H. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. **JAMA**, v.270, p.2693-2698, n.22, 1993.
- SERRUYS, P. W.; RUTSCH, W.; HEYNDRICKX, G. R.; DANCHIN, N.; MAST, E. G.; WIJNS, W.; RENSING, B. J.; VOS, J.; STIBBE, J. (CAPORT Study Group). Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with thromboxane A₂-receptor blockade: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Circulation**, v.84, n.4, p.1568-1580, Oct., 1991.
- SHIPCHANDLER, M. T. & MOORE, E. G. Rapid, fully automated measurement of plasma homocyst(e)ine with the Abbot IMX analyzer. **Clin. Chem.**, v.41, p.991-994, 1995.
- SMOLIN, L. A.; CRENSHAW, T. D.; KURTYCZ, D.; BENEVENGA, N. J. Homocyst(e)ine accumulation in pigs fed diets deficient in vitamin B-6: relationship to atherosclerosis. **J. Nutr.**, v.113, p.2122-2133, 1983.
- SNIDERMAN, A. D. & SILBERBERG, J. Is it time to measure Apolipoprotein B? **Arteriosclerosis**, v.10, p.665-667, 1990.
- STABLER, S. P.; LINDENBAUM, J.; SAVAGE, D. G.; ALLEN, R. H. Elevation of serum cystathionine levels in patients with cobalamin and folate deficiency. **Blood**, v.81, p.3404-3413, 1993.
-

- STAMLER, J. S.; OSBORNE, J. A.; JARAKI, O.; RABBANI, L.E.; MULLINS, M.; SINGEL, D.; LOSCALZO, J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. **J. Clin. Invest.**, v.91, p.308-318, Jan. 1993.
- STAMLER, J.; VACCAROO, O.; NEATON, J. D. et al. Diabetes and other risk factors and 12 year cardiovascular mortality from screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. **Diabetes Care**, v.16, p.434-444, 1993.
- STAMPFER, M.J.; MALINOW, M.R.; WILLETT, W.C.; NEWCOMER L.M.; UPSON, B.; ULLMANN, D.; TISHLER, P.V.; HENNEKENS, C. H. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. **JAMA**, v.268, n.7, p.877-881, 1992.
- STARKEBAUM, G.; HARLAN, J. M. Endothelial cell injury due to coppercatalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. **J. Clin. Invest.**, v.77, p.1370-1376, 1986.
- STEFANIK, M. L.; LEGAULT, C.; TRACY, R. P.; HOWARD, G.; KESSLER, C. M.; LUCAS, D. L.; BUSCH, T. L. Distribution and correlates of plasma fibrinogen in a middle-aged women. **Arterios, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.15, n.12, p.2085-2093, 1995.
- STEINBERG, D.; PARTHASARATHY, S.; CAREW, T. E.; KHOO, J.C.; WITZTUM, J. L. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. **N. Engl. J. Med.**, v.320, n.14, p.915-924, 1989.
- STEIN, E. A. & MYERS, G. L. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. In: BURTIS, C. A. & ASHWOOD, E. R. (ed.) **Tietz Textbook of Clinical Chemistry**, 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1994, p.1002-1093.
- STEINBRECHER, U. P.; ZHANG, H.; LOUGHEED, M. Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. **Free Radical Biol. Med.**, v.9, p.155-168, 1990.
-

- TAYLOR JR., L. M.; DE FRANG, R. D.; HARRIS JR., E. J.; PORTER, J. M. The association of elevated plasma homocyst(e)ine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. **J. Vasc. Surg.**, v.13, p.128-136, Jan., 1991.
- TE POELE-POTHOFF, M. T. W. B.; VAN DER BERG, M.; FRANKEN, D. G.; BOERS, G. H. J.; JAKOBS, C.; DE KROON, I. F. I.; ESKES, T. K. A. B.; TRIJBELS, J. M. F.; BLOM, H. J. Three different methods for the determination of total homocysteine in plasma. **Ann. Clin. Biochem.**, v.32, p.218-220, 1995.
- THOMPSON, G. R. A Handbook of Hiperlipidaemia. London: **Current Science**, 1989.
- TOBIS, J. M.; MALLERY, J.; MAHON, D.; LEHMAN, K.; ZALESKI, P.; GRIFFITH, J.; GESSERT, J.; MORIUCHI, M.; MC RAE, M.; DWYER, M. L.; GREEP, N.; HENRY, W. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo. Analysis of tissue characterization with comparison to in vitro histological specimens. **Circulation**, v.83, p.913-926, 1991.
- TONSTAD, S.; REFSUM, H.; SIVERTSEN, M.; CHRISTOPHERSEN, B.; OSE, L.; UELAND, P. M. Relation of total homocysteine and lipid levels in children to premature cardiovascular death in male relatives. **Pediatr. Res.**, v.40, n.1, p.47-52, 1996.
- TSAI, J. C.; PERRELLA, M. A.; YOSHIZUMI, M.; HSIEH, C. M.; HABER, E.; SCHLEGEL, R.; LEE, M. E. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.91, p.6369-6373, July, 1994.
- UBBINK, J. B.; VERMAAK, W. J. H.; BENNETT, J. M.; BECKER, P. J.; VAN STADEN, D. A.; BISSBORT, S. The prevalence of homocysteinemia and hypercholesterolemia in angiographically defined coronary heart disease. **Klin. Wochenschr.**, v.69, p.527-534, 1991.
- UBBINK, J. B.; VERMAAK, W. J. H.; VAN DER MERWE, A.; BECKER, P. J.; DELPORT, R.; POTGIETER, H.C. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. **J. Nutr.**, v.124, p.1927-1933, 1994.
-

- UELAND, P. M.; REFSUM, H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. **J. Lab. Clin. Med.**, v.114, p.473-501, Nov., 1989.
- UELAND, P. M.; REFSUM, H.; BRATTSTRÖM, L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: FRANCIS JR., R.B. (ed.) **Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis, and endothelial function**. New York: Marcel Dekker, Inc., 1992. p.183-236.
- UELAND, P. M.; REFSUM, H.; STABLER, S. P.; MALINOW, M. R.; ANDERSSON, A.; ALLEN, R. H. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. **Clin. Chem.**, v.39, n.9, p.1764-1779, 1993.
- UHLEMANN, E. R.; TENPAS, J. H.; LUCKY, A. W.; SCHULMAN, J. D.; MUDD, S. H.; SHULMAN, N. R. Platelet survival and morphology in homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency. **N. Engl. J. Med.**, v.295, p.1283-1286, 1976.
- US Department of Health and Human Services: the health benefits of smoking cessation: a report of the surgeon general. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Office on Smoking and Health. DHHS Publication no. (CDC), 90-8416, 1990.
- VAN DER MOOREN, M. J.; WOUTERS, M. G. A. J.; BLOM, H. J.; SCHELLEKENS, L. A.; ESKES, T. K. A. B.; ROLLAND, R. Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. **Eur. J. Clin. Invest.**, v.24, p.733-736, 1994.
- VAN DER PUTT, N. M. J.; STEEGERS-THEUNLSEN, R. P. M.; FROSST, P.; TRIJBELS, J. M.; ESKES, T. K.; VAN DEN HEUVEL, L. P.; MUZIMAN, E. L.; DEN HEYER, M.; ROZEN, R.; BLOM, H. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. **Lancet**, v.346, p.1070-1071, 1995.
- VLOVADER, Z.; FRECH, R.; VAN TASSEL, R.A.; EDWARDS, J.E. Correlation of the antemortem coronary arteriogram and the post mortem specimen. **Circulation**, v.47, p.162-169, 1973.
-

- VOKONAS, P. S.; KANNEL, W. P.; CUPPLES, L.A. Epidemiology and risk of hypertension in the elderly. The Framingham Study. **J. Hipertens.**, v.6, suppl.1, p.53-59, 1988.
- VON ECKARDSTEIN, A.; MALINOW, M. R.; UPSON, B.; HEINRICH, J.; SCHULTE, H.; SCHÖNFELD, R.; KÖHLER, E.; ASSMANN, G. Effects of age, lipoproteins, and hemostatic parameters on the role of homocyst(e)inemia as a cardiovascular risk factor in men. **Arterioscler. Thromb.**, v.14, p.460-464, 1994.
- WALL, R. T.; HARLAN, J. M.; HARKER, L. A.; STRIKER, G. E. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: A model for the study of vascular injury. **Thromb. Res.**, v.18, p.113-121, 1980.
- WALLACE, R. B. & ANDERSON, R. A. Blood lipids, lipid-related measure, and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease. **Epidemiol. Rev.**, v.9, p.95-110, 1987.
- WANG, J.; DUDMAN, N. P. B.; WILCKEN, D. E. L. Effects of homocysteine and related compounds on prostacyclin production by cultured human vascular endothelial cells. **Thromb. Haemostas.**, v.70, n.6, p.1047-1052, 1993.
- WENGER, N. K. Epidemiology of coronary heart disease in women. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v.6, n.6, p.672-680, nov./dez. 1996.
- WHITE, H. H.; ROWLAND, L. P.; ARAKI, S.; THOMPSON, H.L., COWEN, D. Homocystinuria. **Arch. Neurol.**, v.13, p.455-470, 1965.
- WHITEHEAD, A. S.; GALLAGHER, P.; MILLS, J. L.; KIRKE, P. N.; BURKE, H.; MOLLOY, A. M.; WEIR, D. G.; SHIELDS, D. C.; SCOTT, J. M. A genetic defect in 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects. **Q. J. Med.**, v.88, p.763-766, 1995.
- WILCKEN, D. E. L.; REDDY, S. G.; GUPTA, V. J.; Homocysteinemia, ischemic heart disease, and the carrier state for homocystinuria. **Metabolism**, v.32, n.4, p.363-370, 1983.
-

- WILCKEN, D. E. L.; WILCKEN, B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. **J. Clin. Invest.**, v. 57, p.1079-1082, 1976.
- WILLETT, W. C.; GREEN, A.; STAMPFER, M. J.; SPEIZER, F. E.; COLDITZ, G. A.; ROSNER, B.; MONSON, R. R.; STASON, W.; HENNEKENS, C. H. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. **N. Engl. J. Med.**, v.317, n.21, p.1303-1309, 1987.
- WILLIAMS, J. R.; WALLIS, S. C.; BELL, G. I.; KNOTT, T. J.; SWEETNAM, P.; COX, N.; MILLER, N. E. Variation of apolipoprotein-B gene is associated with obesity, high blood cholesterol levels, and increased risk of coronary heart disease. **Lancet**, v.24, n.31, p.1442-1445, 1988.
- WONG, P. W. K. & KANG, S. S. Accelerated atherosclerosis (letter). **Am. J. Med.**, v.84, p. 1093-1094, jun., 1988.
- WU, L. L.; WU, J.; HUNT, S. C.; JAMES, B. C.; VINCENT, G. M.; WILLIAMS, R. R.; HOPKINS, P. N. Plasma homocyst(e)ine as a risk factor for early familial coronary artery disease. **Clin. Chem.**, v.40, n.4, p.552-561, 1994.
- WUERST JR., J. H.; DRY, T. J.; EDWARDS, J. E.; The degree of coronary athero-sclerosis in bilaterally oophorectomized women. **Circulation**, v.7, p.801-809, 1953.
- ZHANG, S. H.; REDDICK, R. L.; BURKEY, B.; MAEDA, N. Diet induced atherosclerosis in mice heterozygous and homozygous for apolipoprotein E gene disruption. **J. Clin. Invest.**, v.94, p.937-945, 1994.
-